

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун, Я.Б. Бейкин

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Монография

Екатеринбург
Издательство УГМУ
2018

УДК 616.36-002-053.3/4
ББК 57.334.13-4
У932

*Печатается по решению Ученого Совета педиатрического факультета
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 8 от 13.04.2018)*

*Научный редактор
д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН О.П. Ковтун*

*Рецензент
д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, проф. Э.А. Кашуба*

Ушакова, Р.А.

У932 Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста [Текст] : Монография / Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, Я. Б. Бейкин; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2018. — 220 с.

ISBN 978-5-89895-876-3

Гепатиты у новорождённых и детей первого года жизни возникают как при внутриутробном, так и постнатальном инфицировании. Поражение печени может быть проявлением раннего дебюта генетических заболеваний. Важным аспектом наблюдения больных является этиологическая верификация заболеваний гепатобилиарной системы у детей раннего возраста. В монографии кратко изложены современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, клинические проявления, лечение врождённых гепатитов В и С, гепатитов при герпесвирусных инфекциях и микоплазмозе. Представлены материалы собственных клинико-морфологических и иммунологических исследований. Даны рекомендации к выбору персонифицированного протокола лечения при каждой нозологической форме, предложен план индивидуального наблюдения и диспансеризации детей в раннем возрасте.

Монография предназначена для врачей практической медицины: педиатров, неонатологов, инфекционистов, гастроэнтерологов, для обучения клинических ординаторов, аспирантов. Материалы исследования будут полезны для морфологов и иммунологов.

УДК 616.36-002-053.3/4
ББК 57.334.13-4

©Ушакова Р.А., 2018

©Ковтун О.П., 2018

©Бейкин Я.Б., 2018

©ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2018

ISBN 978-5-89895-876-3

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

УШАКОВА

Рима Асхатовна

доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии и
педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

КОВТУН

Ольга Петровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии и
педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ

БЕЙКИН

Яков Борисович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией
иммунопатофизиологии ФГБУ науки «Институт иммунологии и физиологии»
УрО РАН, заслуженный врач РФ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ	9
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов	9
1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика герпесвирусных гепатитов	12
1.3. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов при микоплазмозе	16
1.4. Сравнительный анализ течения гепатитов у детей, инфицированных при перинатальном контакте	19
1.5. Особенность течения врожденного гепатита С, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями	28
1.6. Прогнозирование риска формирования гепатитов у младенцев с перинатальными контактами	31
1.7. Обсуждение результатов клинического наблюдения гепатитов у детей, рожденных в группе риска перинатального инфицирования	38
Глава 2. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ	42
2.1. Инвазивные методы диагностики поражения печени	42
2.2. Фиброгенез. Цитокины, энзимы и факторы роста. Апоптоз	44
2.3. Неинвазивные методы диагностики поражения печени.....	50
2.4. Клинико-морфологическая характеристика холестаза	53
2.5. Сравнительный анализ клинико-морфологических данных у младенцев с гепатитами	58
2.6. Иммуногистохимический анализ материалов гепатобиопсии. Информативность клинико-морфологических признаков	71
2.7. Клинико-морфологическая характеристика циррозов печени у детей первого года жизни. Прогнозирование рисков	80
2.8. Описание клинических случаев	98
2.9. Обсуждение результатов морфологического исследования гепатобиоптатов	113
Глава 3. ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ	119
3.1. Этиотропная терапия инфекционных гепатитов	119
3.2. Лечебное питание младенцев	123
3.3. Патогенетическая терапия при холестазе	124

3.4. Оптимизация протоколов лечения гепатитов у детей раннего возраста	126
3.5. Лечение вирусных гепатитов у детей	130
3.6. Лечение герпесвирусных гепатитов у младенцев	141
3.7. Лечение гепатитов при микоплазмозе	150
3.8. Обсуждение результатов лечения гепатитов у детей раннего возраста	154

**Глава 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТИТОВ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ
ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ**

158

4.1. Иммунологические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у младенцев	158
4.2. Особенности иммунного ответа у детей первого года, больных герпесвирусными гепатитами	163
4.3. Динамика иммунного ответа на фоне противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов	167
4.4. Обсуждение результатов иммунологического обследования детей с герпесвирусными гепатитами	174

**Глава 5. ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОГОРТНОГО
КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

178

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

191

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

194

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

217

ПОСЛЕСЛОВИЕ

219

**Памяти учителя, профессора,
Заслуженного деятеля науки РФ
Виталия Васильевича Фомина
посвящается**

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия наши представления об этиологии, клинико-лабораторной оценке тяжести поражений гепатобилиарной системы и формировании исходов у новорождённых и детей раннего возраста значительно расширились [1; 29; 31; 39; 51; 70; 89; 100; 108; 143; 174; 178; 194; 199; 214; 248]. Поражение печени может произойти как при внутриутробном, так и постнатальном инфицировании, и зависит от состояния защитных механизмов ребёнка [109; 119; 154; 158; 276; 278]. Внедрение в медицинскую практику современных и общедоступных серологических, молекулярно-биологических методов обследования позволило расширить горизонты этиологической верификации заболеваний гепатобилиарной системы [26; 45; 99; 128; 187; 202; 203; 228; 298]. В настоящее время известен широкий спектр возбудителей, заинтересованных в формировании патологии печени у детей раннего возраста, а наряду с вирусами гепатитов В, С, D, G и TTV историческую нишу занимают представители семейства герпес-вирусов, микоплазма, хламидиоза, парвовирус В19 и пр. [18; 19; 22; 28; 30; 85; 95; 96; 149; 162; 197; 226; 232; 235; 236; 253; 325; 330]. Доля инфекционных факторов, этиологически связанных с патологией гепатобилиарной системы, составляет от 20,0% до 45,1% [155, 207, 257]. Возможность реализации ante-, intra- либо постнатального пути инфицирования, когда в результате перинатального контакта мать-носитель того или иного инфекта становится источником заражения для своего плода, новорождённого ребёнка или младенца в первый год его жизни, поддерживает напряжённость ситуации [3; 27; 33; 52; 53; 72; 74; 102; 106; 125; 175; 177; 186; 211; 216; 237; 246; 303; 311; 312; 321; 322; 324; 331].

Наблюдения в клинической практике убедительно демонстрируют тот факт, что возбудители бактериальных и оппортунистических инфекций вызывают заболевания не только у иммунокомпроментированных пациентов, но и у иммунокомпетентных людей [57; 73; 168; 283; 300]. В частности, на протяжении 1990-2006 гг. в США были зарегистрированы смертельные случаи, связанные с врождённой цитомегаловирусной инфекцией [206]. За 17-летний период наблюдения произошло 777 летальных исходов, по мнению авторов, это привело бы к 56355 годам потерянных лет потенциальной жизни. Из общего количества смертей 557 (71,7%) случаев были зарегистрированы у детей первого года жизни.

Применение профилактических технологий в современной клинической практике, в частности, превентивная терапия ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза, сифилиса у беременной женщины, пассивно-активная иммунизация новорождённого ребёнка против гепатита В, помогают избежать инфицирования

младенцев [43; 64; 121; 151; 276; 315]. Течение и исход инфекционного процесса определяются сложным комплексом взаимодействия патогена(-ов) с макроорганизмом, а механизм хронизации обусловлен гетерогенными свойствами возбудителя, путями инфицирования и связан с иммунной системой хозяина, от адекватности функционирования которой зависит исход заболевания [8; 38; 67; 69; 84; 91; 101; 138; 139; 145; 167; 193; 198; 213; 221; 223; 224; 249; 271; 288; 294].

Биопсия печени может проводиться у детей раннего возраста с большой степенью надёжности, критерий доказательности «А», и полезна для постановки конкретных диагнозов [24; 81; 87; 153; 158; 185; 234; 241; 279]. Материалы гепатобиоптатов используются для проведения электронной микроскопии и иммуногистохимических исследований, в том числе при изучении процессов апоптоза [24; 55; 159; 166; 181; 184; 209; 214; 217; 225; 227; 229; 268; 301]. В настоящее время представлена немногочисленная оценка данных морфометрии печени у детей при хронических гепатитах В и С, герпесвирусных инфекциях и микоплазмозе [9; 49; 62; 65; 117; 152; 155; 165; 208]. Современный этап развития клинической гепатологии характеризуется постепенным уходом от классического морфологического метода. В последние годы ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза печени. К методам визуализации относят несколько видов инструментального обследования: УЗИ-диагностика, гепатобилиарная сцинтиграфия, магнитнорезонансная холангиография, эластография печени (FibroScan) [44; 98; 110; 142; 160; 234; 245; 280; 281; 308; 323]. Диагностическая ценность метода FibroTest, включающего комплекс показателей с определением уровня α 2-макроглобулина, гаптоглобина, ГТП, γ -глобулина, общего билирубина и аполипопротеина А1, сопоставима с данными морфометрии при фиброзе F2-F3 в 85,2% случаев, при F3-F4 – 95,2% [104, 179].

Достижения в изучении морфологии печени, уточнение функции перисинусоидальных клеток Ито способствовали пониманию сущности процесса фиброгенеза и его клеточных основ [105; 107; 123; 250; 304; 313]. Фиброгенез в печени определяется соотношением про- и антифиброгенных факторов, рассматривается как динамический процесс с включением каскада событий: повреждение гепатоцитов, эндотелия синусоидов и холангиоцитов часто с компонентами оксидативного стресса, мобилизация иммунного ответа, выделение медиаторов межклеточного взаимодействия, активация купферовских клеток и клеток Ито [126; 136; 158; 161; 170; 284; 292; 329]. В исследованиях показано участие тромбоцитарного серотонина в иммунопатологической реакции, которую вызывают вирусиндуцированные Т-клетки [40]. Доказано, что инфицирование гепатотропными вирусами способствует притоку тромбоцитов в синусоиды, а степень их активации коррелирует со скоростью снижения микроциркуляции в печени, степенью повреждения гепатоцитов и уровнем вирусной нагрузки.

Потенциально интересным является исследование сывороточных маркёров фиброза с целью оценки степени фиброгенеза: гиалуроновой кислоты,

коллагена IV типа, ламинина, трансформирующего фактора роста, матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, фактора роста фибробластов, инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста [86; 105; 126; 136; 302]. Показано, что содержание гиалуроновой кислоты и коллагена IV в сыворотке крови у детей достоверно увеличивается по мере нарастания фиброза и достигает максимума при формировании цирроза печени [15; 83; 93; 281]. К преимуществам применения современных методов неинвазивной диагностики относят: простоту выполнения исследований, высокую диагностическую точность, возможность мониторинга маркёров фиброгенеза в процессе проведения лечения, отсутствие противопоказаний, удобство использования скрининг-метода для пациентов из группы высокого риска, возможность выполнения их в амбулаторных условиях. Однако перечисленные сывороточные маркёры фиброза универсальны и определяются при поражении других органов и систем, поэтому они имеют научно-прикладное значение.

Принципиальной позицией является своевременная диагностика начальной стадии фиброза печени, поскольку важно стартовать адекватной терапией на ранних этапах болезни с целью предотвратить дальнейшее его прогрессирование. Всё большее беспокойство вызывает устойчивость вирусов герпеса, гепатитов В и С к проведению противовирусной терапии [54; 169; 204; 256; 291; 310]. Управление лекарственной устойчивостью включает оптимизацию факторов хозяина, выбор альтернативных методов лечения и разработку новых противовирусных препаратов. В настоящее время проводится поиск лекарственных средств и протоколов лечения детей с хроническими гепатитами В и С, герпесвирусными гепатитами, позволяющих предотвратить токсическое действие препаратов при сохранении высокой противовирусной и клинической эффективности [7; 14; 17; 36; 46; 56; 71; 96; 103; 111; 114; 116; 130; 131; 132; 137; 163; 194; 210; 218; 263; 269; 287; 305; 322]. С целью стимуляции сохранившихся транспортных путей и рециркуляции желчных кислот применяют препараты урсодезоксихолевой кислоты [23; 80; 89; 182; 261; 262]. В эксперименте показано, что урсодезоксихолевая кислота всасывается дуоденальными клетками, обменивается на бикарбонаты, рециркулирует в печени и в последующем вновь экскретируется с желчью. Высказывается мнение о потенцирующем влиянии препаратов урсодезоксихолевой кислоты на элиминацию вирусов при проведении интерферонотерапии у детей. В некоторых критических ситуациях вследствие формирования цирроза печени рассматривается вопрос о проведении трансплантации печени [141; 148; 207; 289]. Профилактика и лечение осложнений после операции, связанные с цитомегаловирусной и Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, герпесвирусной инфекцией 6-го типа, существенно улучшили показатели выживаемости реципиентов в разные сроки после трансплантации печени.

Всё вышеизложенное послужило основанием для проведения когортного клинического исследования и стало предметом для написания данной монографии.

Глава 1.

ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ

1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов

Вирусный гепатит В остаётся актуальной проблемой современного здравоохранения, т.к. приводит к широкому спектру поражений печени, как: носительство HBsAg, острый гепатит, врождённый гепатит В (ВГВ), хронический гепатит В (ХГВ), цирроз печени (ЦП), гепатоцеллюлярная карцинома, печеночная недостаточность [48; 51; 108; 235; 239; 256; 312; 328]. За последние 20 лет исследованы маркеры и уровень ДНК HBV, его генотипы и мутанты, которые помогают прогнозировать клинические исходы заболевания [43; 187; 256; 312]. Известно, что высокая вирусная нагрузка, генотип С, мутации в ядерном промоторе, делеция в pre-S регионе ассоциируются с повышенным риском формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Пациенты с высоким уровнем ДНК, генотипами С и D демонстрируют низкий ответ на терапию интерфероном. Сероконверсия HBeAg наблюдается чаще при генотипе В, чем при генотипе С, это свидетельствует о том, что вирус может быть более восприимчивым к иммунному влиянию со стороны хозяина. Данное предположение подтвердилось исследованиями, в которых вирус с генотипом В индуцировал более выраженный ответ лимфоцитов Th1 типа и менее значимый ответ Th2 типа, чем генотип С. Следует отметить, что в Китае и Тайвани у 90,0% молодых носителей генотипа В, большинство которых не имели ЦП, развился первичный рак печени в возрасте до 35 лет [256]. Считается, что внутриклеточное накопление ДНК HBV и его антигенов играет роль в индукции повреждения клеток печени, а высокая репликативная активность вируса вызывает тяжелые гистологические нарушения.

Эпидемиологические исследования показали, что каждый генотип имеет свои особенности географического и этнического распределения. Важно отметить, что генотипы В и С выявляются чаще в высоко эндемичных регионах стран Азии, где вертикальное заражение становится основным путём распространения инфекции, а генотипы А, D, E, F, G передаются горизонтальным путём. На территории России преимущественно регистрируют генотип В.

Вертикальный путь инфицирования ребенка реализуется при усилении репликативной активности вируса и отмечается в 26,1-87,5% случаев [22; 64; 177; 312]. В состоянии высокой репликации, маркерами которой являются HBeAg, антиHbc IgM, ДНК HBV, суммарный риск перинатального заражения

достигает 90,0% [194]. При обнаружении HBsAg в отсутствие HBeAg риск передачи инфекции не превышает 10,0%. Профилактика гепатита проводится методом пассивно-активной иммунизации в первые часы жизни новорожденного ребёнка, является высоко эффективной и сопровождается снижением заболеваемости острым и хроническим гепатитом В, носительства HBsAg и первичной гепатоцеллюлярной карциномы [64; 122; 137; 276].

При перинатальном механизме заражения болезнь дебютирует атипично, принимает прогрессирующее течение, предрасполагает к формированию первично-хронического гепатита, описаны случаи летального исхода при злокачественной форме ВГВ [22; 51; 88]. У детей первого года жизни врождённый гепатит проявляется гепатолиенальным синдромом, длительной гиперферментемией с уровнем трансаминаз в 5-20 раз выше нормы, отставанием ребёнка в физическом развитии, стойкой HBs-антигемией, желтушные варианты течения гепатита наблюдаются в 20,0% случаев [88; 187]. При УЗИ-обследовании описывают увеличение размеров правой доли печени, повышение эхогенности паренхимы, уплотнение стенок портальной вены. В гепатобиоптате определяется фиброз различной степени выраженности. Отмечается вовлечение в патологический процесс почек, нефрологи фиксируют пиелонефрит или чаще интерстициальный нефрит.

В современных условиях циркуляция вируса гепатита С (НС-вируса) в популяции людей обеспечивается как искусственными (парентеральный), так и естественными путями передачи (половой, вертикальный). Перинатальное инфицирование играет ведущую роль в прогнозировании распространённости НС-вирусной инфекции в будущих поколениях и может привести к серьёзным экономическим потерям для общества [33; 36; 52; 175; 324]. Отсутствие вакцины против гепатита С и утверждённого протокола превентивной терапии НС-вирусной инфекции у беременной женщины означает, что профилактика вертикальной передачи вируса в настоящее время не представляется возможной. Низкая вертикальная скорость передачи НС-вируса, длительный инкубационный период болезни, минимализм клинических проявлений инфекции привели к тому, что гепатит С «не замечают» как у будущих матерей, так и у их младенцев [175]. В частности, диагноз хронического гепатита С (ХГС) у 54,3-66,8% женщин впервые ставится во время текущей беременности [22; 52]. Прогностическими критериями риска реализации перинатального инфицирования являются высокий показатель виремии у беременной женщины и интранатальный путь передачи вируса [33; 57; 70; 175; 324; 325]. Степень инфицирования плода прямо пропорционально коррелирует с уровнем вирусной нагрузки матери и не зависит от генотипа HCV.

Врождённый гепатит С (ВГС) дебютирует в 3,0-7,2% случаев [22; 33; 36; 49; 70; 175; 177; 324; 325]. Более высокая частота инфицирования в 10,8-16,3% случаев связана с наркоманией или ВИЧ инфекцией матери. Интранатальная передача вируса новорождённому ребёнку является наиболее оптимальной (80,0%), доказан факт обнаружения РНК НС-вируса в вагинальном секрете,

лохиях, амниотической жидкости беременной женщины. Горизонтальный постнатальный путь передачи инфекции реализуется редко, в 1,0-1,5% наблюдений, и в этом случае РНК HCV определяется не ранее шести месяцев жизни младенца. Выбор операции методом кесарева сечения, факт применения естественного вскармливания и продолжительность кормления грудью не влияют на частоту передачи HCV-вируса ребёнку [33; 175; 324]. Диагностика ВГС представляет определённые трудности, т.к. материнские антитела могут обнаруживаться до 15-18 месяцев жизни ребёнка, имеют транзиторный характер носительства, а репликация вируса сохраняется в течение трёх лет у 80,9% детей раннего возраста [127; 140]. Считают, что двукратное выделение РНК HCV из крови ребёнка, проведённое с интервалом 1-3 месяца в первом полугодии жизни, идентичного РНК вируса матери, и положительный тест анти-HCV свидетельствуют в пользу внутриутробного инфицирования младенца [119; 175].

Латентная фаза гепатита С соответствует персистирующему ХГС, может длиться 12-15 лет, серологическими критериями этой стадии служат высокие титры антител: антиHCV (сум), антиHCV core IgG, антиHCV NS3, NS4, NS5, а также низкая вирусная нагрузка копий РНК методом ПЦР. Фаза реактивации ХГС манифестирует клиникой активного гепатита, маркерами по-прежнему служат антитела латентной стадии и вновь появляются маркеры репликации вируса: антиHCVcore IgM, нарастают титры антител к неструктурным белкам антиHCV NS3 и NS5, увеличивается вирусная нагрузка до 10^5 - 10^7 копий/мл. Критерии разграничения фаз заболевания при ВГС надо рассматривать только в совокупности серологических маркёров, осуществляя мониторинг методом ИФА- и ПЦР-контроля, с учетом давности заболевания и клинико-лабораторных синдромов активности. Результаты разовых исследований могут соответствовать как в пользу острой, так и хронической стадии болезни.

На первом году жизни острый гепатит С протекает в безжелтушной или субклинической форме, желтушные формы отмечаются у 12,0-17,0% детей. Ведущими симптомами ВГС у детей раннего возраста являются: умеренное увеличение размеров печени на 2,5-3,0 см., реже пальпируется увеличенная селезёнка. Цитолитический синдром характеризуется повышением уровня АлАТ и АсАТ в 1,5-6,0 раз. Гиперферментемия у 87,8% детей после трёх месяцев жизни совпадает со сроками завершения инкубационного периода HCV-вирусной инфекции. У каждого третьего ребёнка имеет место задержка прибавки массы тела [49]. Выздоровление при ВГС (по данным разных авторов) фиксируется в 15,0-28,0% случаев и чаще при типичных желтушных формах проявления болезни. У 72,0-85,0% детей раннего возраста HCV-вирусная инфекция принимает хроническое малосимптомное течение, торпидное к лечению [22, 53, 70, 99, 100, 162].

1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика герпесвирусных гепатитов

В группе герпесвирусных заболеваний печени ведущая роль принадлежит цитомегаловирусному гепатиту [39; 100; 154; 178; 251; 286]. Цитомегаловирус (герпесвирус человека 5-го типа) может быть одним из ведущих возбудителей, являющихся причиной «детского гепатита» [155; 199]. Описаны варианты микст-гепатитов в случае обнаружения маркёров репликации цитомегаловируса (antiCMV IgM, низкоавидные antiCMV IgG, DNA CMV, нарастание титра antiCMV Ig) в ассоциации с маркёрами ВГС, герпесвирусных инфекций 2, 4 и/или 6-го типа [100; 135; 248; 298].

Цитомегаловирус (CMV) изолируют и размножают в пробирке в присутствии клеточных культур фибробластов легких эмбриона человека, в естественных условиях они инфицируют эндотелиальные и эпителиальные клетки [124]. В последние годы генетические детерминанты тропизма CMV выявлены в локусе UL131A/UL130/UL128 генома дикого штамма [167; 294]. Генные детерминанты связываются с гликопротеином Н (gH) и L (gL), в результате чего появляется комплекс gH/gL/UL131A/UL130/UL128, с помощью которого вирус вступает в эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в фибробласты. Вирусная репликация происходит под контролем протеинкиназы pUL97 [271]. Ген UL145 может действовать как внутриядерный регулирующий фактор путём прямого соединения с ДНК клетки, ген UL136 является рецептором мембраны, вовлекая сигнальную трансдукцию [193]. Большинство генов высоко консервативны, но некоторые демонстрируют значительную степень изменчивости, в частности UL146, кодирующий хемокин, и UL139, ответственный за кодирование мембранного гликопротеина [233].

Врождённая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) у новорождённых детей может быть следствием как первичной, так и реактивированной инфекции беременной женщины [27; 138; 186; 211; 216; 246; 278; 283; 300; 331]. Результаты проведённого исследования среди младенцев, рождённых в популяции с высоким пассивным иммунитетом к CMV, показывают, что ЦМВИ возникает у детей в регионах с высокой распространённостью герпесвируса 5-го типа [205]. В различных странах ЦМВИ регистрируется у 0,3-3,0% младенцев, а в 90,0-95,0% случаев протекает в субклинической или хронической форме [216; 274; 283; 290; 322]. В Израиле исследовали частоту передачи врождённой ЦМВИ от матерей-носителей, у 289 недоношенных и 163 доношенных новорождённых различий не было выявлено. В базе данных MEDLINE и ресурсах Кохрановской библиотеки за период 1980-2010 гг. обнаружено 195 исследований, посвящённых ЦМВИ, беременности и пренатальной диагностике [331]. Вероятность внутриутробной передачи цитомегаловируса при первичной инфекции, по мнению авторов, составляет 30,0-40,0%, при вторичной (реактивации) — 1,0-2,3%. Симптомы врождённой ЦМВИ отмечаются у 10,0-15,0% новорождённых, а 5,0-15,0% младенцев с бессимптомной инфекцией имеют в последующем осложнения и 20,0-

30,0% детей умирают после рождения. В постнатальном периоде 57,0-65,0% детей первых месяцев жизни заражаются через грудное молоко при реактивации латентной инфекции матери [321]. Приобретённая форма ЦМВИ ассоциируется с низкими показателями смертности и менее тяжелыми проявлениями болезни. Однако имеется сообщение о случаях летального исхода у пяти младенцев, родившихся недоношенными с очень низкой массой тела и инфицированных вирусом цитомегалии постнатально при кормлении грудью [303].

Проводили исследование 282 образцов амниотической жидкости методом ПЦР в режиме реального времени с определением концентрации цитомегаловируса [203]. Была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и сроком гестации на момент проведения процедуры амниоцентеза. Авторы подчёркивают, что диапазон различных значений виремии коррелирует со степенью риска развития осложнений и 70,0% новорождённых имеют тяжёлые проявления ЦМВИ при вирусной нагрузке более 10.000 экземпляров CMV на 10^5 лейкоцитов больного [278]. Низкую вирусную нагрузку относят к достаточно надёжным прогностическим критериям отсутствия осложнений. В другом исследовании у женщин-носителей было проведено эхографическое обследование плодов в гестационном возрасте 23,5 недели (95%ДИ:20-31), которое позволило выявить следующие нарушения: микроцефалию, околожелудочковую кальцификацию, вентрикуломегалию и кистозные поражения ЦНС, а также отёки и гепатоспленомегалию [300].

В настоящее время многообразие клинических форм регистрируется у иммунокомпетентных пациентов [102; 125; 138; 168; 178; 199; 283; 300; 322]. Общепринято, что у детей с сохранным иммунным ответом первичная инфекция протекает в атипичной форме, а у младенцев она может наблюдаться в виде симптоматической либо тяжелой генерализованной ЦМВИ [202; 300; 321]. Полисистемный характер проявлений ЦМВИ с поражением органов центральной нервной системы (ЦНС), пищеварения, дыхания, мочевыделительной системы, тромбоцитопению и анемию отмечают многие исследователи [4; 9; 10; 53; 77; 98; 116; 138; 157; 201; 202; 211; 212; 278; 283; 307; 322]. Генерализованное течение связывают с транспланцентарным механизмом заражения, отдалёнными последствиями могут быть тугоухость, ретинит с потерей зрения, задержка нервно-психического развития ребёнка [3; 68; 77; 102; 116; 145; 168; 202; 269; 274]. Считается, что дети, инфицированные вирусом в первом триместре, страдают от осложнений со стороны ЦНС и пороков развития, в третьем триместре повышается риск ante- и интранатальной передачи вируса, но также высока вероятность благоприятного прогноза [331]. У 52,6-70,6% женщин повышается риск рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР) плода, летальный исход наблюдается в 5,5-20,7% случаев [9, 102].

Врождённая ЦМВИ у младенцев ассоциируется с пролонгированной желтухой, сопровождается гиперферментемией, гепатолиенальным синдромом, холестаазом, может быть ахолия вследствие формирующейся гипоплазии желчных протоков [39; 100; 168; 207; 209; 244; 248; 251; 283]. Наблюдения показывают, что при внутрипечёночном холестазе частота положительных серологических реакций с детекцией antiCMV IgM+ составляет 29,4%, а при атрезии желчных протоков — 28,5%. У 83,3-100,0% больных поражение гепатобилиарной системы принимает затяжное либо первично-хроническое течение [19; 100].

Вирус герпеса простой (HSV 1-го, 2-го типа) широко распространён в человеческой популяции. Риск транспланцентарного заражения составляет 3,0-5,0%, постнатально инфицируются 5,0-10,0% детей. Мать является основным источником инфекции при ante- и интранатальной реализации перинатального контакта [152; 237]. В постнатальном периоде источником инфекции для новорождённого могут стать не только мать, но и другие родственники с активными проявлениями болезни, а также персонал родильного дома, отделений выхаживания новорождённых, реанимации и интенсивной терапии. Первичное инфицирование женщины во время беременности либо рецидив герпесвирусной инфекции опасны для плода, т.к. могут приводить к мертворождению, самопроизвольному выкидышу, формированию пороков развития [102; 125; 154; 237]. Внутриутробная передача вируса наиболее высока до 20 недель гестации, а перинатальная смертность достигает 50,0%. Известно, что неонатальный герпес в 50,0% случаев реализуется на фоне первичной герпесвирусной инфекции матери и в 3,0% при рецидивирующей инфекции. Однако 70,0% беременных женщин не могут подтвердить, что имели симптомы инфекции, а у 70,0-85,0% младенцев с симптоматически выраженной инфекцией обнаруживают HSV 2-го типа. В связи с высоким носительством вируса населением детородного возраста и при наличии перинатального контакта с матерью, новорождённый ребёнок транспланцентарно получает антитела IgG, которые элиминируются к 3-9 месяцам жизни [145].

Клиническая картина при врождённой и приобретённой инфекции у новорождённых и детей первого года жизни может быть неоднородной и зависит от локализации инфекта. Поражение глаз, кожи, слизистых полости рта и гениталий отмечается в 40% случаев. При типичных проявлениях на коже и слизистых диагностика не вызывает затруднений. У 33,0-35,0% инфицированных младенцев развивается поражение ЦНС. Герпетический энцефалит дебютирует судорожным синдромом, сопровождается сонливостью и вялостью, которые перемежаются эпизодами возбудимости, немотивированным беспокойством, тремором, отказом от груди, отмечаются колебания температуры тела, выбухает родничок, возможно развитие комы. В ликворе находят цитоз и повышение уровня белка, вирусную ДНК удаётся обнаружить с помощью ПЦР. Для диагностики используют также

электроэнцефалографию (ЭЭГ) и магниторезонансную томографию (МРТ) головного мозга. Прогноз неблагоприятный: либо летальный исход, либо в перспективе формируется органическое поражение ЦНС в виде микро- или гидроцефалии, порэнцефалических кист, развивается симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез, слепота, отмечается задержка в моторном и психоречевом развитии.

О поражении печени можно судить лишь по данным лабораторных и инструментальных исследований, описаны единичные случаи летального исхода от печёночной недостаточности [24; 51; 199]. Гепатит при инфекции простого герпеса может дебютировать после периода новорождённости, характеризуется упорной гиперферментемией и гепатолиенальным синдромом, желтуха не наблюдается, диагноз ставится методом исключения других TORCH-ассоциированных заболеваний [227].

Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) характеризуется вариабельностью и полиморфизмом клинических синдромов [30; 149; 214; 224; 226; 239; 267; 317]. Классическим проявлением первичной ЭБВИ может быть инфекционный мононуклеоз у 45,0% детей старше трёх лет, при котором наблюдаются длительная лихорадка в сочетании с лимфаденопатией, поражение рото- и носоглотки, увеличение размеров печени и селезёнки, гематологический синдром, у 25,0-30,0% больных дебютирует гепатит и у 12,0-15,0% отмечается экзантема. Описаны генерализованные формы: менингоэнцефалит, гепатит с исходом в печёночную недостаточность, кардит, интерстициальная пневмония. В отличие от вируса простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр вызывает не гибель, а пролиферацию поражённых клеток. Возникновение лимфопролиферативных заболеваний связывают с этим фактом: доказана причинно-следственная связь вируса с назофарингеальной карциномой и лимфомой Беркитта [239; 317]. В 35,0% случаев ЭБВИ является причиной гипо- и апластических состояний: агаммаглобулинемии, агранулоцитоза, иммунной тромбоцитопении, анемии, нейтропении.

Транспланцентарный путь заражения и интранатальное инфицирование ЭБВИ реализуются в 2,0-3,0% случаев первичной инфекции у матери. В дальнейшем передача вируса происходит воздушно-капельным путём при контакте с близкими родственниками, являющимися носителями вируса или больными. В настоящее время имеются сведения о вкладе вируса в формирование патологии гепатобилиарной системы у новорождённых детей, в частности внепечёночной билиарной атрезии [214; 226; 330]. При этом наблюдается картина врождённого холестатического гепатита: у новорождённого нарастают желтуха и гипербилирубинемия, регистрируют гиперферментемию, печень увеличивается в размерах, в возрасте 6-8 недель жизни младенца развивается ахолия, повышаются показатели щелочной фосфатазы и ГГТП, появляется спленомегалия. Дальнейшее развитие болезни идёт по пути формирования билиарного цирроза печени: прогрессируют

гипотрофия, анемия, тромбоцитопения, гипопроteinемия и гипоальбуминемия, появляются признаки портальной гипертензии. Средняя продолжительность жизни ребёнка без лечения составляет 8-22 месяца, т.к. развивается печёночная недостаточность либо кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. В случае горизонтальной передачи вируса (постнатального инфицирования) гепатит разворачивается спустя 3-6 недель инкубации, атипично, повышается уровень «печёночных» ферментов, по данным осмотра и УЗИ отмечается гепатолиенальный синдром [149; 226].

Герпесвирус человека 6-го типа (HHV 6-го типа) является типичным представителем семейства герпесвирусов, на основании молекулярного сходства с цитомегаловирусом его относят к подсемейству β -герпесвирусов [2; 43]. Его называют вирусом, вызывающим синдром внезапной экзантемы или розеола новорождённых, фебрильные судороги у детей до двух лет жизни, синдром хронической усталости у подростков и взрослых [43; 96]. Вирус обнаруживается в слюнных железах у серопозитивных людей, одним из основных механизмов реализации инфекции является воздушно-капельный путь передачи возбудителя при тесном бытовом контакте. Заражение инфектом может происходить половым, вертикальным, трансфузионным путём, при трансплантации костного мозга и органов. В грудном молоке лактирующих женщин HHV 6 типа не обнаружен, чем он отличается от цитомегаловируса.

Пик заболеваемости у детей первых двух лет жизни приходится на 7-13 месяцев, у 10,0% новорождённых инфицирование происходит внутриутробно [96]. Первичная инфекция протекает в двух формах: розеола (синдром внезапной экзантемы) и лихорадка без сыпи. Лихорадочная форма без сыпи протекает в виде фебрильных судорог и наблюдается у 30,0% детей младше двух лет. Судороги имеют тяжелое течение, могут повторяться с формированием эпилепсии. Гепатит у новорождённых и детей первого года жизни является вариантом течения генерализованной инфекции, проявляется в виде затяжной желтухи, гепатолиенального синдрома, характеризуется повышением уровня трансаминаз. Течение болезни сопровождается нормохромной анемией и нейтропенией в 70,0% случаев, у каждого третьего ребёнка пальпируются увеличенные заднешейные лимфатические узлы. Вирус выявляют на первом году жизни у больных с гигантоклеточным гепатитом и билиарной атрезией [208].

1.3. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов при микоплазмозе

Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта у беременных женщин в 64,2% случаев приводят к нарушению здоровья детей в периоде новорождённости и первого года жизни [11; 152]. Многих возбудителей микоплазмоза и хламидиоза относят к типичным представителям заболеваний, передаваемых половым путём (ЗППП). Микоплазмы выделены в класс

бактерий Mollicutes, являются самыми мелкими микроорганизмами [43; 85]. Размер генома микоплазм ограничивает возможности их биосинтеза в клетках «хозяина», а отсутствие клеточной стенки обуславливает выраженный полиморфизм возбудителей и устойчивость к действию пенициллинов, β -лактамных антибиотиков, цефалоспоринов. Для микоплазм характерна тесная связь с мембраной эукариотических клеток, возможно существование возбудителей внутри клеток, в том числе в макрофагах, а это позволяет им избегать действия защитных механизмов иммунной системы хозяина [84; 85]. Микоплазмы активно вмешиваются в метаболизм нуклеиновых кислот эукариотических клеток. Известно, что недостаток аргинина, который успешно потребляют возбудители, приводит к хромосомным абберациям (разрывы, транслокации).

Прогностическими факторами риска реализации перинатального контакта исследователи называют проявления острой инфекции либо обострение хронического ЗППП матери к моменту родов, родовое излитие околоплодных вод, длительный безводный период более десяти часов, отсутствие этиотропной терапии в комплексной программе лечения, развитие хориоамнионита [11; 84; 85; 102; 152; 154; 156]. Хориоамнионит является морфологическим выражением восходящей инфекции и макроскопически диагностируется только при тяжелых формах воспаления. Этиология восходящей инфекции плаценты чаще всего бывает бактериальной природы. Восходящая инфекция представляет угрозу при раннем излитии околоплодных вод. Инфицирование микоплазмами, хламидиями, простейшими, вирусами возможно при неповреждённых плодных оболочках. При прогрессировании инфекционного процесса происходит гематогенный занос инфекции в плаценту, который характеризуется появлением виллузита. Микоплазмы считаются индикатором патологии экосистемы, а разнообразие патологических реакций у пациентов есть следствие генетической детерминированности индивида и его восприимчивости к микоплазмам по системе HLA-A2, HLA-B18 [85]. В образцах хориальной и плодовой ткани при ранних самопроизвольных выкидышах инфекционные агенты выявляются в 30,4% случаев, в пробах эндометрия при невынашивании беременности — 65,6% [102]. Частота выделения возбудителей TORCH-инфекций в аутопсийном материале зависит от сроков гестации: при гибели плода на ранних сроках до 12 недель определяют *Ur.urealyticum* в 11,9% и *Chl.trachomatis* 5,2% случаев, при поздних выкидышах обнаруживают возбудителей HSV 1-2 типов, *L.monocytogenes* и цитомегаловирус (CMV) соответственно в 23,9%, 21,8% и 19,6% исследований.

Микоплазмы являются персистирующими агентами. В определённых условиях они начинают массово размножаться и вызывать патологические процессы в макроорганизме. Распространение инфекции у новорождённых происходит при участии моноцитарно-макрофагальной системы и обусловлено гипогаммаглобулинемией ребёнка. Нейтральные и взаимовыгодные условия

существования могут превратиться в антагонистическое взаимодействие при смене хозяина или изменении условий обитания [85]. Установлено, что в организме человека выработанные антитела направляют селекцию в популяции микоплазм в сторону отбора инфекционных агентов, толерантных к иммунной системе макроорганизма. Микроорганизмы могут успешно колонизировать клетки тканей, например, плода при вертикальной передаче инфекции. Такая высокочастотная реорганизация генома способствует не только мимикрии микробов, но и стабильному появлению мутантов, по отношению к которым иммунная система другого хозяина (плода) уже не может проявлять толерантность.

При микоплазмозе в качестве критериев доказательной базы формирования инфекционного процесса у индивида используют постулаты Taylor-Robinson (1997). Они содержат следующие утверждения: 1) частота выделения микоплазм от больных значительно выше, чем у обследуемых контрольной группы; 2) у больных выявляют антитела в отличие от группы контроля; 3) положительная динамика клинических симптомов происходит на фоне применения антибиотиков, к которым микоплазма проявила чувствительность *in vitro*; 4) микоплазма, выделенная от человека, вызывает заболевание у экспериментального животного, которого можно излечить теми же антибиотиками; 5) заражение волонтера микоплазмами вызывает выработку у него специфических антител [85].

M. pneumoniae являются возбудителем атипичной пневмонии, но возможны внелегочные проявления микоплазмоза в виде артрита, кардита, атопического дерматита, описаны гастроинтестинальные формы в виде диареи, гепатит, гемолитические анемии с желтухой, синдром Стивенса-Джонсона [43; 84]. Внелегочные проявления микоплазмоза у детей встречаются редко, но исследователи из Кореи за период 2001-2004 гг. у 556 обследованных пациентов выявили 65 (11,7%) случаев гепатита [236]. На фоне острой пневмонии у детей они регистрировали гепатолиенальный синдром и гиперферментемию: среднее значение показателей составил для АсАТ 293,80 МЕ/мл и АлАТ 181,48 МЕ/мл.

При инфекции, вызванной *M. hominis*, наблюдают хориоамнионит и послеродовой сепсис у матери, инфекции кожи и глаз у новорожденных. При самой разнообразной патологии новорожденных и недоношенных детей, включая менингит и вентрикулит, абсцесс волосистой части головы ребенка и головного мозга, перикардальный выпот, гепатит с затяжной желтухой, септицемия, *M. hominis* выявляется достоверно чаще [152].

Возбудители *U. urealyticum* и *M. genitalium* обнаруживаются у 70,0% беременных женщин [102; 152]. Частота вертикальной передачи инфекции по данным разных исследователей составляет 22,0-58,0%. Заражение плода может происходить восходящим и гематогенным путем, а также интранатально в родах, риск инфицирования увеличивается при длительном безводном периоде. Возбудители обнаруживаются в плодных оболочках у 38,0-66,0%

больных и 13,0-19,0% здоровых беременных женщин. Выявлена прямая корреляционная связь между гистологически подтверждённым хориоамнионитом, выделением *Ur.urealyticum* и преждевременными родами: при сроке гестации менее 25 недель уреоплазмоз регистрируется с частотой 95,0%, в 25-32 недели — 40,0%, у доношенных детей — 5,0% [152]. У младенцев возбудителей высевают со слизистых рото- и носоглотки, глаз, половых органов. У недоношенных новорождённых *Ur.urealyticum* обнаруживаются в дыхательных путях в 11 раз чаще, чем у доношенных детей, при этом клинически наблюдают высокий лейкоцитоз и рентгенологические признаки пневмонии. У инфицированных уреоплазмозом младенцев, рождённых до 34 недели гестации, в два раза чаще отмечается болезнь гиалиновых мембран. При генерализованной форме уреоплазмоза в виде менингоэнцефалита *Ur. urealyticum* выделяют из ликвора, а также наблюдают пневмонию, гепатит, отмечают формирование гипотрофии, нормохромную анемию, лейкоцитурию, микрогематурию.

1.4. Сравнительный анализ течения гепатитов у детей, инфицированных при перинатальном контакте

Нами были проведены когортные клинические проспективно-ретроспективные исследования с 2005 по 2014 годы. Под наблюдением находились 314 детей первого года жизни, имеющих в анамнезе перинатальный контакт (ПК) с матерями-носителями TORCH-ассоциированных инфекций. Критериями включения стали дети первого года жизни, имеющие перинатальный контакт с матерями-носителями вирусов гепатита В и С, цитомегаловируса, герпеса 1, 2, 6 типа и Эпштейна-Барр, токсоплазмоза, уреоплазмоза, микоплазмоза, хламидиоза. Следовательно, это были дети неинфицированные (контрольная группа) либо реализовавшие инфицирование формированием гепатитов (основная группа).

Критериями исключения стали новорождённые и дети первого года жизни, имеющие в анамнезе сепсис и/или малые гнойные инфекции, гемолитическую болезнь новорождённых, билиарную атрезию, фетальный алкогольный синдром, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, врождённый сифилис, ВИЧ-инфекцию, ПК по туберкулёзу, наследственно-генетические заболевания. В клинические исследования не взяли недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ) и детей, получивших полное парентеральное питание.

В контрольной группе (группа 1) наблюдали историю развития 81 (25,8%) ребёнка, не инфицированного в результате перинатального контакта. В основную группу были отнесены 233 больных, реализовавших перинатальный

контакт дебютом гепатитов в периоде новорождённости и первом полугодии жизни (рис. 1).

Наблюдение детей, рождённых в группе риска перинатального инфицирования, в катамнезе проводили до 36 месяцев жизни. В основной группе 51 (16,2%) ребёнок болел врожденным вирусным гепатитом В (ВГВ) или С (ВГС) — группа 2, 158 (50,3%) младенцев страдали гепатитами герпесвирусной этиологии (ГГ) — группа 3, у 9 (2,9%) детей группы 4 отмечали гепатит, протекающий на фоне микоплазмоза/уреаплазмоза, в состав группы 0 были включены 15 (4,8%) больных с криптогенным гепатитом (КГ).

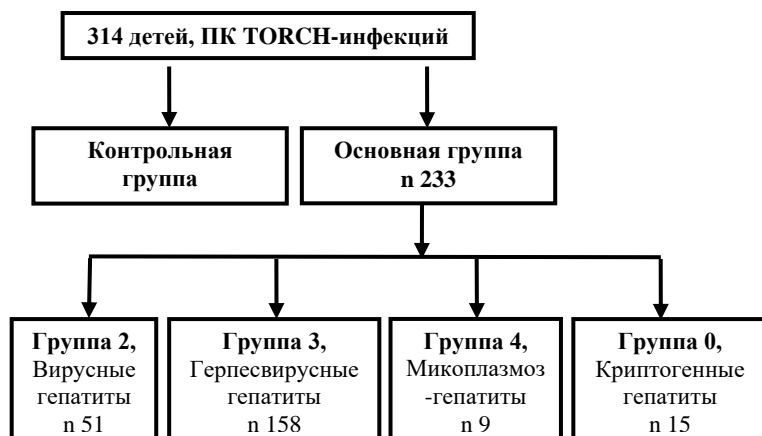


Рис. 1. Дизайн исследования. Схема формирования групп

Сравнительный анализ течения беременности и родов у матерей-носителей TORCH-инфекций позволил выявить следующие особенности. Риск угрозы прерывания беременности отмечали достоверно выше в группе 2 — 37,3% ($p=0,042$) и группе 3 — 42,0% ($p=0,002$) случаев. Признаки фетоплацентарной недостаточности (ФПН) регистрировали чаще у 36 (44,4%) беременных женщин из группы 1 и 81 (51,3%) — группы 3, где соответственно $p=0,028$ и $p=0,002$. Женщины из группы 3 (39,5% случаев; $p=0,010$) и группы 4 (55,6% случаев; $p<0,000$) в период текущей беременности больше прибавили в весе по сравнению с группой 2 (8,0% случаев). У 32 беременных (20,4%; $p=0,016$) группы 3, четырёх женщин (44,4%; $p<0,000$) группы 4 выявляли отёки нижних конечностей. Проявления гестоза во второй половине беременности регистрировали с одинаковой частотой у женщин всех групп ($p>0,05$).

У беременных женщин из групп 3 и 4 чаще отмечали эпизоды острых респираторных заболеваний (ОРЗ), соответственно 41,8% и 66,7% случаев, в сравнении с группой 1 ($p=0,044$ и $p=0,020$), группой 2 ($p=0,010$ и $p=0,006$) и группой 0 ($p=0,044$ и $p=0,008$). У женщин всех групп были выявлены ЗППП,

однако в группе 4 микоплазмоз/уреаплазмоз диагностировали в качестве моно-ЗППП в 77,8% случаев по сравнению с группами 1, 2, 3, 0 (соответственно 21,0%; 21,6%; 24,7%; 13,3%, где $p < 0,000$). Гестационный нефрит наблюдали достоверно чаще в группе 3 — у 17,1% ($p = 0,018$), группе 4 — 33,3% ($p = 0,002$), группе 0 — 28,6% ($p = 0,004$) беременных при сравнении с группой 2 — 3,9%. Гипоксия плода описана в 19,8-33,3% случаев, но чаще ее регистрировали в группе 3 — 44,3% ($p = 0,014$) и группе 0 — 60,0% ($p < 0,000$) наблюдений.

Доношенную беременность отмечали у 278 (88,5%) женщин, гестационный возраст составил 39,0 (95%ДИ:38,0-40,0) недель. Недоношенными родились 36 (11,5%) младенцев: 1 степень недоношенности регистрировали у 21 и 2 степень — у 15 детей, различия между группами не отмечены. В группе контроля недоношенных детей было 5 (6,2%), в основной группе — 31 (13,3%), где $p > 0,05$ (табл. 1). В группе 4 все дети родились доношенными.

Таблица 1

Распределение детей в группах по степени недоношенности

Группы	Группа контроля	Основная группа			Всего
Недоношенность	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 0	абс.
1 степени (ГВ 35-37 нед.)	4	2	13	2	21
2 степени (ГВ 32-34 нед.)	1	1	11	2	15
Всего (абс.)	5	3	24	4	36

Безводный период был продолжительным в группе 2 — 7,3 (95%ДИ:6,1-8,4), группе 3 — 7,0 (6,3;7,6), группе 4 — 7,9 (5,6;10,1) часа в сравнении с группой 1 — 5,7 (4,9;6,5), где $p_{1-2} = 0,020$; $p_{1-3} = 0,018$; $p_{1-4} = 0,049$ и группой 0 — 2,5 (1,2;3,7), где $p_{2-0} = 0,029$; $p_{3-0} = 0,036$; $p_{4-0} = 0,016$. Мальчиков было больше в группах 1 (55,6%), 2 (58,8%), 3 (58,2%) и 0 (66,7%), в группе 4 достоверно чаще наблюдались девочки (77,8%). Вакцинация от гепатита В была проведена в роддоме более чем у 86,4% новорождённых, однако она была низкой в группе 3 и не превышала 66,5% ($p < 0,000$). Естественное вскармливание достоверно реже применяли у детей группы 2 и 0, поскольку имелись противопоказания к проведению грудного кормления из-за наличия ВИЧ-статуса у матери либо по клиническому состоянию новорождённого ребёнка.

Продолжительность желтухи в группе 2 составила 17,2 (95%ДИ:9,6-24,8) дней. Затяжную желтуху отмечали у пациентов группы 1 — 30,0 (22,4;37,6), группы 3 — 74,8 (61,2;88,3), группы 4 — 60,9 (39,5;82,2) и группы 0 — 163,7 (105,3;222,1) дней, $p < 0,014$. В возрасте одного месяца жизни показатели общего билирубина превышали максимально нормальный уровень (20,5

мкмоль/л) более чем в четыре раза у 138 (87,3%) детей из группы 3, 8 (88,9%) — группы 4, 12 (80,0%) — группы 0 ($p < 0,018$). На фоне снижения показателей билирубина в основной группе отмечали тенденцию к нарастанию уровня ферментов.

Гиперферментемия наблюдалась у 25 (30,9%) детей группы 1, у 156 (98,7%) пациентов группы 3, в 100,0% случаев в группах 2, 4 и 0 ($p < 0,000$). Дебют синдрома цитолиза у $\frac{1}{3}$ младенцев группы 1 происходил в возрасте 0,6 (95%ДИ:0,3-0,9) месяцев, увеличение ферментов было кратковременным. В группе 3 повышение уровня трансаминаз отмечали в 2,2 (95%ДИ: 1,8-2,5), группе 4 - 0,9 (0,5;1,3), группе 0 — 1,2 (0,7;1,6) месяцев, в отличие от группы 2 — 5,6 (4,7;6,5) месяцев, когда заболевание дебютировало после завершения инкубационного периода врождённого гепатита В или С ($p < 0,000$). Показатель АсАТ в группе контроля достигал порога 39,3 (95%ДИ:35,7-42,9), а при ВГ — 104,5 (91,3;117,7), $p < 0,000$; при ГГ — 103,0 (86,7;119,2), $p < 0,000$; при микоплазмозе — 53,2 (37,7;68,7), $p = 0,013$; при КГ — 193,5 (129,4;257,9) ед/л, $p < 0,000$. Уровень АлАТ в тот же период времени характеризовался следующими данными: в группе 1 — 31,8 (95%ДИ:28,8-34,8), группе 2 — 120,7 (101,5;140,0), группе 3 — 84,4 (74,7;94,0), группе 4 — 61,4 (45,5;77,4), группе 0 — 130,7 (90,9;170,4) ед/л, где $p < 0,000$. Индекс APRI на пике заболевания принимал значение в группе 1 — 0,26 (95%ДИ:0,22-0,31), группе 2 — 0,78 (0,68;0,88), $p < 0,000$; группе 3 — 0,79 (0,63;0,95), $p < 0,000$; группе 4 — 0,43 (0,24;0,62), $p = 0,007$; группе 0 — 0,99 (0,62;1,36); $p < 0,000$.

Затяжную желтуху и гиперферментемия у детей основной группы наблюдали на фоне появления гепатолиенального синдрома. При проведении УЗИ обследования у детей из групп 2, 3, 0 отмечали достоверное увеличение размеров правой доли печени, а также увеличение площади селезёнки ($p_{1-2} = 0,024$, $p_{1-3} = 0,017$, $p_{1-0} = 0,003$). Синдром холестаза проявился у 44 (28,0%) больных ГГ и 11 (84,6%) КГ, $p < 0,000$, в том числе ахолию наблюдали у 16 (10,1%) больных с ГГ в возрасте 0,2 (0,1;0,3) и у 6 (40,0%) детей с КГ в возрасте 0,8 (0,3;1,2) мес., $p_{1-3} = 0,003$ и $p_{1-0} < 0,000$. Биохимические маркеры холестаза в тех же группах имели достоверно высокие значения: соответственно, уровень ЩФ достигал 604,6 (95%ДИ:545,1-664,1) и 659,5 (95%ДИ:488,3-860,7) ед/л, показатели ГГТП увеличились до 128,7 (92,6;164,8) и 343,0 (227,7;458,3) ед/л.

На первом году жизни у больных гепатитом детей повышалась фракция $\alpha 2$ -глобулина, а в группе герпесвирусных гепатитов регистрировали гипо-гаммаглобулинемию. Гипотрофия 1 степени была диагностирована в группе 2 у 21 (42,0%) ребёнка ($p_{1-2} = 0,026$), у 62 (39,5%) детей группы 3 ($p_{1-3} = 0,014$) и девяти детей группы 0 (75,0%), $p_{1-0} < 0,000$. Геморрагический синдром, как результат снижения белок-синтетической функции печени и нарушения продукции витамина К, наблюдали в группе 3 у 11 (7,0%) и группе 0 — у двух (14,3%) больных, где $p = 0,014$ и $p < 0,000$. Асцит был диагностирован у шести детей из группы ГГ и двух больных КГ.

Цирроз печени сформировался у 11 (4,7%) больных гепатитами: при ГГ (10 из 11) и КГ (1 из 11), $p < 0,05$. Летальный исход отмечали в 3,4% случаев гепатитов на фоне развившейся печёночной недостаточности исключительно у 7 детей ГГ и 1 ребёнка КГ. Двум детям с циррозом ЦМВ-этиологии была проведена трансплантация печени от доноров по родственной линии в ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» им. В.И. Шумакова. У одного ребёнка с ЦП не было проявлений печеночной недостаточности, он жив.

Наряду с гепатитом, у новорождённых и детей первого года жизни наблюдали изменения со стороны других органов и систем. Отмечали преимущественно нормохромную анемию 1-2 степени у 17 (21,0%) детей группы 1, у 18 (35,3%) — группы 2 ($p_{1-2} > 0,05$), у 88 (55,7%) — группы 3 ($p_{1-3} < 0,000$), 6 (66,7%) — группы 4 ($p_{1-4} = 0,002$), 13 (86,6%) — группы 0 ($p_{1-0} < 0,000$). Колит, вызванный условно-патогенной флорой, регистрировали достоверно чаще у детей группы 1 — 26 (32,1%), $p = 0,036$ и группы 0 — 8 (53,3%); $p = 0,018$. Гастроэзофагальный рефлюкс 1-2 степени (ГЭР) диагностировали преимущественно в группе 3 — 24 (15,2%), $p_{2-3} = 0,012$ и группе 0 — 7 (46,7%) случаев, $p_{1-0} = 0,002$. Увеличение лимфатических узлов задне-шейных, затылочных, паховых наблюдали при герпесвирусных инфекциях и микоплазмозе, соответственно у 64 (40,5%), $p < 0,000$ и 4 (44,4%) детей; $p = 0,002$. Конъюнктивит/дакриоцистит отмечали у 8 (88,9%) детей группы 4; $p < 0,000$. Признаки МФН описаны в группе 3 у 22 (13,9%) и группе 0 — у 3 (20,0%) младенцев, где есть случаи наблюдения за недоношенными детьми ($p_{1-3} = 0,002$ и $p_{1-0} < 0,000$). Проявления соединительно-тканной дисплазии в виде дополнительной хорды левого желудочка (ДХЛЖ) и функционирующего овального окна (ФОО) до 16,5%, пахово-мошоночной грыжи до 9,5% преобладали у пациентов ГГ, соответственно $p = 0,010$, $p = 0,028$ и $p = 0,016$. Регистрировали единичные случаи тугоухости и ангиопатии сетчатки у 7 пациентов с ЦМВ-инфекцией, но достоверных отличий не выявлено.

Атопический дерматит наблюдали у детей группы 1 в 8 (9,9%) случаев, группы 2 — 7 (13,7%), группы 3 — 31 (19,6%), где $p > 0,05$, у пациентов группы 4 отмечали 3 (33,3%) случая; $p = 0,042$. Увеличение размеров тимуса 1-2 степени определяли с помощью УЗИ у 16 (31,4%) детей из группы 2 ($p_{1-2} = 0,012$), 28 (27,5%) — группы 3 и 11 (78,6%) — группы 0, $p_{1-3}, 0 < 0,000$. Дети из группы 2 и 3 гораздо чаще болели ОРВИ по сравнению со своими сверстниками из группы 1; $p < 0,000$. Нейтропения была выявлена в группе 3 у 27 (17,5%) детей, тромбоцитопения — у 14 (9,3%) пациентов; $p = 0,016$ и $p = 0,018$ соответственно.

Признаки перинатального поражения ЦНС (ПП ЦНС) гипоксически-ишемического генеза были зафиксированы у 142 (89,9%) детей ГГ и 13 (86,7%) младенцев КГ. Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) был диагностирован при ГГ у 59 (37,3%); $p < 0,000$, при КГ — у 6 (40,0%) детей; $p = 0,022$; пирамидная недостаточность — у 58 (36,7%) и 8 (53,3%), $p < 0,000$

соответственно; миотонический синдром — у 69 (43,7%), $p < 0,000$ и 9 (60,0%) детей; $p = 0,002$. Синдром двигательных нарушений (СДН) был описан у 25 (15,8%) и 6 (40,0%) пациентов, $p < 0,000$; синдром вегето-висцеральных дисфункций (СВВД) — у 26 (17,1%), $p = 0,008$ и 8 (53,3%), $p < 0,000$; судорожный синдром — у 9 (5,7%), $p = 0,028$ и 1 (6,7%), $p = 0,020$. На втором году жизни у 12 (7,7%) детей из группы 3 ($p = 0,010$) и 2 (13,3%) из группы 0 ($p < 0,000$) наблюдали задержку психоречевого развития (ЗПРР); проявления резидуальной церебральной недостаточности (РЦН) — соответственно у 15 (9,9%), $p = 0,040$ и 3 (25,0%) детей, $p = 0,002$.

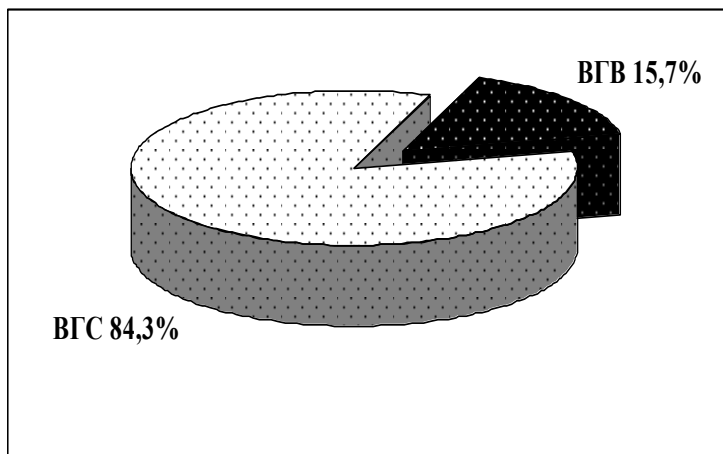


Рис. 2. Этиологическая структура вирусных гепатитов, %

В структуре вирусных гепатитов НВ-вирус был выявлен у 8 (15,7%) детей. Обоснование диагноза проходило через обнаружение антител к ядерному антигену аНВс IgM и ДНК HBV в 100,0% случаев, австралийский антиген HBsAg был положительным только у четырёх (50,0%) детей. Врождённый гепатит С диагностировали у 43 (84,3%) детей (рис. 2).

РНК HCV выявляли двукратно у 40 (93,0%) детей, у 12 (27,9%) больных результаты обследования были дополнены наличием антител — аHCV IgM. При гепатите С обнаружены генотипы 3а - 24 (55,8%) и 1в — 16 (37,2%) случаев, у трёх детей генотип вируса не определяли и маркёры репликации были идентифицированы методом ИФА при выявлении антител аHCV IgM и при проведении ИГХ-анализа с определением белка NS3-HCV в инфицированных гепатоцитах (рис. 3).

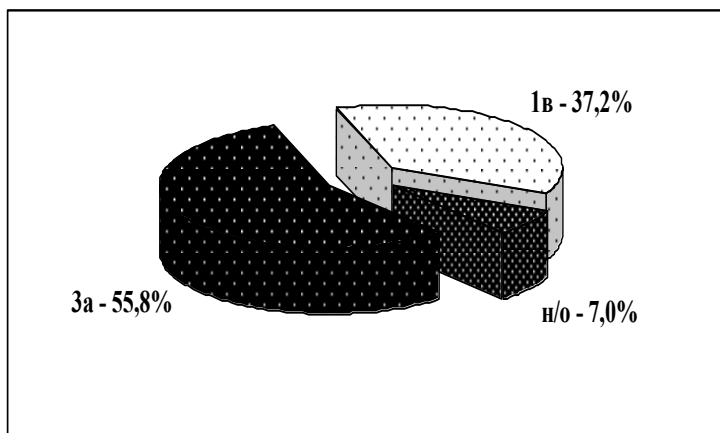


Рис. 3. Частота обнаружения генотипов вируса гепатита С, %

Герпесвирусные гепатиты были расшифрованы в следующем порядке: 141 (89,2%) ребёнок имели маркеры активной репликации цитомегаловируса, 11 (7,0%) детей болели гепатитом HHV 6-го типа, 4 (2,5%) младенца страдали гепатитом Эпштейн-Барр вирусной этиологии, у 2-х (1,3%) больных определили маркеры вируса простого герпеса 2-го типа (рис. 4).

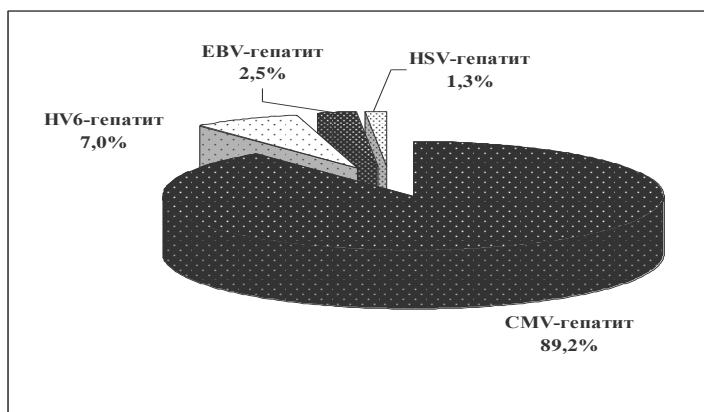


Рис. 4. Этиологическая структура герпесвирусных гепатитов, %

ДНК цитомегаловируса (CMV) амплифицировали методом ПЦР из крови 120 (76,9%) больных, в моче — у 131 ребёнка (87,9%), в слюнном секрете — у 88 (33,3%) детей. Антитела аCMV IgM были выявлены у 62 (39,5%) и аCMV IgG у 153 (96,8%) обследованных, авидность при этом составила 50,0%

(МКИ: 49,0-67,0), где $p < 0,000$, низкоавидные антитела аCMV IgG (менее 40,0%) обнаружены у 41,1% детей; $p = 0,003$.

Вirus простого герпеса (HSV) у двух пациентов идентифицировали методом ПЦР из биологических сред кровь и зев, забор материала осуществлялся одновременно на фоне циркуляции высокоавидных антител класса аHSV IgG. Маркёры EBV обнаружили в крови у 9 (5,9%) и мазком из зева у 7 (12,7%) детей, где $p = 0,046$, в том числе пять детей с ЦМВИ были инфицированы вирусом в процессе катамнестического наблюдения. У пяти больных гепатитом выявляли антитела к антигену вируса EBV VCA IgM, антитела к раннему антигену EBV EA IgG были обнаружены у четырёх детей. Вirus герпеса 6 типа амплифицировали методом ПЦР из крови и зева у 21 (20,4%) ребёнка, $p < 0,000$, в последующем у детей выявляли антитела аHHV6 IgG в высоких титрах; $p = 0,022$. Суперинфицирование вирусом герпеса 6 типа наблюдали у 10 (7,1%) детей с персистирующей ЦМВИ, вследствие этого происходило обострение либо рецидив гепатита.

При врождённой ЭБВИ достоверно чаще наблюдали недоношенных детей с синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗВУР), масса которых при рождении была 2682,3 (95%ДИ:2468,1-2896,4) г. Для сравнения, при ЦМВИ масса ребёнка при рождении достигала 3263,5 (3090,3-3436,7), $p = 0,036$ и HHV6-инфекции 3377,6 (3222,0-3533,2) г., где $p = 0,043$. У младенцев с ЭБВИ достоверно чаще диагностировали признаки морфофункциональной незрелости (МФН) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), соответственно $p = 0,012$ и $p = 0,034$.

Продолжительность желтухи при ВГВ составила 27,0 (95%ДИ:16,5-37,5), при ВГС 15,4 (8,4;22,3) дней, табл. 2. При ЭБВИ желтуха длилась 204,7 (130,7;278,8), достоверно больше, чем при CMV-инфекции 74,0 (52,5;95,6), $p = 0,002$ и HHV6-инфекции 40,8 (29,9;51,6) дня, $p = 0,035$. Гипербилирубинемия в возрасте одного месяца жизни в группе 3CMV достигала значения 84,6 (95%ДИ:68,1-101,1), в группе 3EBV — 174,2 (144,7;203,7), в группе 3HHV6 — 42,2 (32,6;51,9) мкмоль/л, различия были достоверны $p_{CMV-EBV} = 0,002$, $p_{CMV-HHV6} = 0,026$, $p_{EBV-HHV6} = 0,004$.

Увеличение размеров правой и левой доли печени отмечали у больных гепатитом из группы сравнения: в 100,0% случаев при ВГВ, ВГС, ЭБВИ, 98,6% — ЦМВИ, 90,0% — при гепатите HHV6-этиологии ($p > 0,05$). Увеличение размеров селезёнки регистрировали при ГГ: 83,7% случаев CMV-гепатита, 100,0% — EBV-гепатита, 60,0% — HHV6-гепатита против 37,5% случаев HBV-гепатита и 37,2% HCV-гепатита, $p < 0,05$.

Таблица 2

**Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных при
гепатитах В и С, герпесвирусных гепатитах**

группа	HBV	HCV	CMV	EBV	HHV6	p, t-test			
п	8	43	141	4	11	2HBV- 2HCV	3CMV- 3EBV	3CMV- 3HHV6	3EBV- 3HHV6
Признаки	М (95%ДИ)								
Длительность желтухи (дни)	27,0 16,5 37,5	15,4 8,4 22,3	74,0 52,5 95,6	204,7 130,7 278,8	40,8 29,9 51,6	-	0,002	-	0,035
Дебют цитоллиза (мес.)	3,7 2,9 4,5	6,0 5,1 6,9	2,1 1,5 2,7	1,2 0,9 1,4	2,8 2,3 3,3	0,036	-	-	-
ОБилирубин, 1 мес. мкмоль/л	44,7 33,0 56,5	50,1 37,7 62,5	84,6 68,1 101,1	174,2 144,7 203,7	42,2 32,6 51,9	-	0,002	0,026	0,004
Возраст обращения (мес.)	7,7 6,6 8,8	10,9 8,9 12,8	5,7 4,6 6,7	7,1 5,0 9,2	6,2 5,2 7,3	-	-	-	-
Размер ПД печени (см.)	2,4 2,1 2,7	2,3 2,1 2,5	2,5 2,1 2,9	4,4 3,3 5,5	1,4 1,2 1,5	-	0,007	0,007	0,013
Размер ЛД печени (см.)	2,9 2,6 3,2	2,8 2,7 3,0	3,0 2,5 3,4	5,6 4,4 6,9	1,7 1,5 1,9	-	0,001	0,006	0,008
Увеличение селезенки (см.)	0,3 0,2 0,4	0,4 0,2 0,6	1,2 1,0 1,4	3,3 2,4 4,1	0,6 0,4 0,7	-	0,000	0,044	0,010

При ВГС гиперферментемия стартовала позже всех гепатитов в 6,0 (95%ДИ:5,1-6,9) месяцев, этот факт отличал его даже от ВГВ — 3,7 (2,9;4,5) месяцев ($p=0,036$). При гепатитах CMV-EBV-HHV6-этиологии трансаминазы повышались соответственно в 2,1 (1,5;2,7), 1,2 (1,5;2,7) и 2,8 (2,3;3,3) месяцев, $p>0,05$. Уровень АсАТ преобладал над показателями АлАТ в группе 3, в свою очередь гиперферментемия была достоверно выше при EBV-гепатите: АсАТ — 239,0 (95%ДИ:181,4-296,6) и АлАТ — 136,7 (105,8;167,6) ед/л, $p<0,048$. В группе 2 традиционно уровень АлАТ был выше показателя АсАТ: при HBV-гепатите 144,6 (95%ДИ:123,3-166,0) и 127,8 (105,9;149,8) ед/л, при HCV-гепатите — 116,3 (97,5;135,2) и 100,1 (89,3;111,0) ед/л соответственно, табл. 3. Индекс APRI был достоверно выше при гепатитах EBV-этиологии 2,01 (95%ДИ:1,56-2,46); $p<0,01$. Показатель ГТТП при CMV- и EBV-гепатитах превышал в 2-6 раз уровень детей контрольной группы и вирусных гепатитов.

Таблица 3

**Сравнение лабораторных данных
у детей с гепатитами В и С,
герпесвирусными гепатитами**

группа	HBV	HCV	CMV	EBV	HHV6	P, t-test			
п	8	43	141	4	11	2HBV- 2HCV	3CMV- 3EBV	3CMV- 3HHV6	3EBV- 3HHV6
Признаки	М (95%ДИ)								
Уровень ОБ, 1 мес., мкмоль/л	9,3 8,4 10,2	11,9 6,7 17,1	46,7 27,0 66,4	167,6 137,7 197,4	18,8 12,3 25,3	-	0,001	-	0,000
Уровень АсАТ, ед/л	127,8 105,9 149,8	100,1 89,3 111,0	102,2 74,1 130,2	239,0 181,4 296,6	65,2 57,7 72,7	-	0,006	-	0,009
Уровень АлАТ, ед/л	144,6 123,3 166,0	116,3 97,5 135,2	85,1 68,3 101,8	136,7 105,8 167,6	63,8 51,6 76,0	-	-	-	0,048
Индекс APRI	0,85 0,71 0,99	0,77 0,67 0,87	0,79 0,52 1,06	2,01 1,56 2,46	0,41 0,36 0,46	-	0,010	-	0,005
Уровень ЩФ, ед/л	418,6 354,0 483,3	387,0 318,5 455,5	615,6 508,6 722,7	409,7 358,1 461,3	629,4 536,1 722,7	-	-	-	-
Уровень ГГТП, ед/л	17,8 15,6 20,0	23,1 14,1 32,1	109,1 54,3 163,9	63,5 57,1 69,9	15,5 12,9 18,0	-	-	0,001	0,015

**1.5. Особенность течения врождённого гепатита С,
ассоциированного с герпесвирусными инфекциями**

Врождённый гепатит С диагностирован у 43 детей. В момент первого обращения за консультацией в возрасте 10,4 (95%ДИ:6,7-14,1) месяцев у 1/4 больных гепатитом (11 из 43) были обнаружены маркёры репликации НС-вируса и ГВИ, в том числе: CMV — 5 случаев, EBV — 4, HHV6 — 2. В дальнейшем в группе комбинированных по этиологическому признаку гепатитов были отмечены рецидивы заболевания, в том числе у четырёх детей в результате суперинфицирования герпес-вирусами: EBV и HHV6 типа по два случая. В данном разделе представлены особенности течения ВГС у 32 больных (моно-HCV) и ВГС в ассоциации с ГВИ у 11 пациентов (микст-HCV). Акушерский анамнез не отличался у пациентов обеих групп.

Дети родились доношенными с нормальными весо-ростовыми показателями. Наблюдали атипичный вариант течения гепатитов, увеличение размеров печени и селезёнки. Гиперферментемия дебютировала при моно-HCV в возрасте 6,4 (95%ДИ:5,2-7,6) и микст-HCV 4,7 (3,4;6,1) мес., $p > 0,05$ (табл. 4).

Таблица 4

**Клинические проявления гепатита С (моно-HCV) и в ассоциации
с герпесвирусными инфекциями (микст-HCV)**

Признак	Моно-НСV n32	Микст-НСV n11	t-test
	М (95%ДИ)		
Пол, % муж.	43,8 14/32	36,4 4/11	-
Масса при рождении, грамм	3211,1 3034,5-3387,7	3305,2 3094,6-3515,8	-
Рост при рождении, см.	50,9 49,9-51,8	51,6 50,3-52,9	-
Масса в возрасте 12 мес., грамм	10360,9 9917,0-10804,7	10245,4 9685,8-10805,1	-
Рост в возрасте 12 мес., см.	75,8 74,9-76,7	75,7 74,1-77,4	-
Длительность желтухи, дни	17,3 7,4-27,2	9,7 3,7-15,7	-
Повышение уровня ТА, %	100,0 32/32	100,0 11/11	-
Дебют повышения уровня ТА, мес.	6,4 5,2-7,6	4,7 3,4-6,1	-
Увеличение размеров печени, %	100,0 32/32	100,0 11/11	-
Размер правой доли печени, см.	2,4 2,1-2,6	2,0 1,8-2,3	-
Размер левой доли печени, см.	2,9 2,7-3,2	2,6 2,3-2,9	-
Увеличение размеров селезёнки, %	37,5 12/32	45,5 5/11	-
Обнаружение антител аНСV, %	100,0 32/32	100,0 11/11	-
Длительность (мес) обнаружения аНСV, Ме(МКИ)	36,0 36,0-48,0	36,0 36,0-42,5	-

Характерной особенностью микст-гепатитов стал высокий уровень трансминаз как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения противовирусной терапии (табл. 5). Показатели АсАТ 149,0 (95%ДИ:109,9-188,1) и АлАТ 179,3 (130,3;228,2) ед/л при микст-HCV были достоверно выше в сравнении с моно-HCV, где уровень АсАТ 90,7 (78,3;103,2) и АлАТ 100,4 (78,9;121,9) ед/л, $p=0,001$. Индекс APRI при микст-HCV достигал значения 1,17 (95%ДИ:0,77-1,57) в сравнении с моно-HCV 0,67 (0,55;0,79); $p=0,003$.

Таблица 5

**Отличительные признаки гепатита С (моно-HCV) и
в ассоциации с герпесвирусными инфекциями (микст-HCV)**

Признаки	Моно-НСV n32	Микст-НСV n11	t-test
	M (95%ДИ)		
Дебютный уровень АсАТ, ед/л	90,7 78,4-103,2	149,0 109,9-188,1	0,000
Дебютный уровень АлАТ, ед/л	100,4 78,9-121,9	179,3 130,3-228,2	0,001
Индекс APRI в дебюте гепатита	0,7 0,5-0,8	1,2 0,8-1,6	0,003
Уровень АсАТ после ПВТ, ед/л	48,7 41,1-56,4	68,1 38,8-97,3	0,041
Уровень АлАТ после ПВТ, ед/л	38,4 31,0-45,8	82,5 40,1-124,8	0,001
Индекс APRI после ПВТ	0,3 0,2-0,4	0,4 0,2-0,6	-
Уровень ЩФ, ед/л	354,4 293,8-415,1	473,9 261,5-686,3	-
Показатель ГГТП, ед/л	22,0 9,9-34,2	23,1 15,1-31,2	-
Генотип, % - n/N	1в 46,0-12/30 3а 54,0-18/30	1в 40,0-4/10 3а 60,0-6/10	-
Вирусная нагрузка Vi, с/ml до ПВТ	3,89·10 ⁶ 1,46·10 ⁶ – 6,33·10 ⁶	1,41·10 ⁷ 4,80·10 ⁶ - 3,30·10 ⁷	-
Вирусная нагрузка Vi, с/ml после ПВТ	3,04·10 ⁶ 6,47·10 ⁵ – 5,43·10 ⁶	6,92·10 ⁶ 1,15·10 ⁶ – 1,27·10 ⁷	-
Вирусная нагрузка Vi, Mme/ml до ПВТ	9,73·10 ⁵ 0,36·10 ⁵ – 1,58·10 ⁶	3,53·10 ⁶ 7,52·10 ⁵ – 8,23·10 ⁷	-
Вирусная нагрузка Vi, Mme/ml после ПВТ	7,71·10 ⁵ 1,74·10 ⁵ – 1,37·10 ⁶	1,73·10 ⁶ 2,87·10 ⁵ – 3,17·10 ⁶	-

Было выявлено, что при микст-гепатитах в период активного течения заболевания чаще отмечали лейкоцитоз ($p=0,028$) и нейтрофиллёз ($p=0,003$). Генотипы НС-вируса распределились следующим образом: 1в генотип при моно-HCV обнаружили в 46,0% и микст-HCV 40,0% случаев, 3а — соответственно 54,0% и 60,0% ($p>0,05$). У пациентов обеих групп наблюдали высокую вирусную нагрузку, соответственно $3,89 \cdot 10^6$ и $1,41 \cdot 10^7$ c/ml. Рецидивирующее течение гепатита отмечали в 90,9% (10 из 11) случаев микст-HCV и 46,4% (15 из 32) моно-HCV инфекции, $p=0,005$ (табл. 5)

1.6. Прогнозирование риска формирования гепатитов у младенцев с перинатальными контактами

С целью усовершенствования дифференциально-диагностических критериев распознавания принадлежности детей, рождённых от матерей-носителей маркёров TORCH-инфекций, к контрольной либо основной группе с формированием гепатитов в первый год жизни, был применён метод дискриминантного анализа.

Решающее правило определения принадлежности пациента к группе контроля или основной группе методом дискриминантного анализа (D)

Уровень значимости (p) отличий группы контроля (здоровые) от основной группы (больные гепатитом) по совокупности признаков X_i : Z_{12} , Z_{13} , Z_{21} , Z_{23} , Z_{30} , Z_{43} , Z_{83} , Z_{90} , Z_{105} , Z_{107} , Z_{109} , Z_{114_1} , Z_{116} , Z_{120} , Z_{123_0} , Z_{131} , Z_{155} , Z_{166} составляет $p=0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам составляют:

X_i	K_i	Признаки
Z_{12}	-0,14352	Продолжительность желтухи (дни)
Z_{13}	0,87232	Повышение уровня трансаминаз у ребёнка
Z_{21}	0,18331	Угроза прерывания беременности
Z_{23}	-0,13097	Фетоплацентарная недостаточность (ФПН)
Z_{30}	-0,06199	Острое респираторное заболевание у беременной
Z_{43}	-0,05876	Продолжительность безводного периода (час)
Z_{83}	-0,06755	Перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС)
Z_{90}	-0,23981	Синдром вегето-висцеральных дисфункций (СВВД)
Z_{105}	-0,43597	Увеличение размеров правой доли печени (см)
Z_{107}	0,76228	Увеличение размеров левой доли печени (см)
Z_{109}	0,42527	Увеличение селезёнки
Z_{114_1}	0,07898	Увеличение тимуса
Z_{116}	0,05253	Уровень общего билирубина в возрасте 1 месяц
Z_{120}	0,08982	Уровень АЛАТ (ед/л)
Z_{123_0}	-0,07338	Индекс APRI
Z_{131}	-0,03122	Уровень ГГТП (ед/л)
Z_{155}	0,14408	Наличие антител аCMV IgG у ребёнка
Z_{166}	-0,23483	Наличие антител аHSV IgG у ребёнка

Коэффициенты решающего правила (A_i) идентификации (распознавания) признаков по расчётам составляют:

X_i	A_i
Z12	-0,00129
Z13	3,96403
Z21	0,39752
Z23	-0,25935
Z30	-0,12646
Z43	-0,01655
Z83	-0,14756
Z90	-0,62091
Z10	-0,26446
Z107	0,41842
Z109	1,01622
Z114_1	0,20899
Z116	0,00073
Z120	0,00123
Z123_0	-0,04555
Z131	-0,00011
Z155	0,32145
Z166	-0,46371
CONSTANT	= -4,22052

Алгоритм идентификации (решающее правило распознавания) вычисляется по формуле: $D = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT}$ (2). Если $D < 0$, то данный пациент принадлежит группе контроля (группе 1), если $D > 0$, то пациент будет отнесён к основной группе (гепатитов). Чувствительность распознавания составляет 85,7% (вероятность правильной идентификации группы контроля). Специфичность 100,0% (вероятность правильной идентификации основной группы). Эффективность — 96,7%.

Решающее правило определения принадлежности пациента к группе 2 или группе 3 методом дискриминантного анализа (D2-3)

Уровень значимости (p) отличий группы 2 от группы 3 по совокупности признаков X_i : Z3, Z4, Z11, Z12, Z14, Z24, Z63, Z76, Z84, Z86, Z90, Z109, Z129, Z143, Z146, Z155 составляет $p = 0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам составляют:

X_i	K_i	Признаки
Z3	-0,36935	Перинатальный контакт по вирусному гепатиту С
Z4	0,30789	Перинатальный контакт по ЦМВИ
Z11	-0,20770	Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции
Z12	0,08244	Продолжительность желтухи (дни)

Z14	-0,19557	Дебют повышения уровня трансаминаз (мес)
Z24	0,08109	Патологическая прибавка в весе (ППМ)
Z63	0,07001	Увеличение лимфатических узлов (л/адения)
Z76	0,10081	Дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ)
Z84	-0,03114	Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГТС)
Z86	0,01714	Синдром пирамидной недостаточности
Z90	-0,07609	Синдром вегето-висцеральных дисфункций (СВВД)
Z109	0,23948	Увеличение селезёнки (см)
Z129	0,01592	Уровень щелочной фосфатазы (ед/л)
Z143	-0,22019	Обнаружение HBsAg у ребёнка
Z146	-0,25260	Наличие aHCV у ребёнка
Z155	0,29151	Наличие антител aCMV IgG у ребёнка

Коэффициенты решающего правила (A_i) идентификации (распознавания) признаков по расчётам составляют:

X_i	A_i
Z3	-1,05245
Z4	0,99750
Z11	-1,01421
Z12	0,00105
Z14	-0,09317
Z24	0,10275
Z63	0,15180
Z76	0,30120
Z84	-0,06994
Z86	0,03667
Z90	-0,23147
Z109	0,31502
Z129	0,00004
Z143	-2,11163
Z146	-0,72120
Z155	1,02736

CONSTANT = -1,24531

Алгоритм идентификации вычисляется по формуле (2). Если $D2-3 < 0$, то данный пациент принадлежит группе 2 (вирусных гепатитов), если $D2-3 > 0$, то пациент будет отнесён к группе 3 (герпесвирусных гепатитов). Чувствительность решающего правила распознавания составляет 91,8%. Специфичность — 92,8% (вероятность правильной идентификации группы 3). Эффективность — 92,6%.

Решающее правило определения принадлежности пациента к группе 1 или группе 4 методом дискриминантного анализа (D1-4)

Уровень значимости отличий группы 1 от группы 4 по совокупности признаков (Xi) G4, G10, G14, Z24, Z61, Z62 составляет $p=0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (Ki) дискриминантной функции по расчётам составляют:

Xi	Ki	Признаки
G4	0,25512	Повышение уровня трансаминаз
G10	0,09259	Увеличение левой доли печени (см)
G14	0,72419	Увеличение размеров селезёнки (см)
Z24	-0,02734	ППМ
Z61	0,14158	Анемия у ребёнка
Z62	0,60452	Конъюнктивит у ребёнка

Коэффициенты решающего правила (Ai) идентификации (распознавания) признаков по расчётам составляют:

Xi	Ai
G4	0,62887
G10	0,11919
G14	3,01173
Z24	-0,06712
Z61	0,27189
Z62	1,97862

CONSTANT = -2,13028

Алгоритм идентификации вычисляется по формуле (2). Если $D1-4 < 0$, данный пациент принадлежит группе 1, $D1-4 > 0$ — к группе 4. Чувствительность распознавания составляет 100,0% (вероятность правильной идентификации группы 1). Специфичность — 88,9% (вероятность правильной идентификации группы 4). Эффективность — 96,8%.

1. Клинический пример пациента с IN 21

Применяем решающее правило определения принадлежности пациента к контрольной или основной группе. Вычисляем алгоритм идентификации (решающее правило распознавания):

$$D1 = \sum Xi \times Ai + \text{CONSTANT} = -4,740 < 0$$

Поскольку $D1 < 0$, то данный пациент принадлежит группе 1.

Ребёнок Б., дата рождения 18.05.10. Акушерский анамнез: у матери третья беременность, ХГС (неактивный), ВИЧ-негативная, хроническая ФПН, анемия 1-ой ст., дрожжевой кольпит, в 16 недель беременности была

санирована от уреоплазмоза. Вирусную нагрузку НС-вируса во время беременности не определяли. Роды прошли с проведением операции кесарево сечение в сроке 36 недель гестации. Ребёнок из двойни, масса при рождении 2910,0 г, длина 47,0 см., оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Девочку наблюдали в группе риска по перинатальному контакту ВГС. Желтуха была продолжительностью две недели, на первом году жизни диагностировали ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза. В биохимическом анализе крови в возрасте три недели, два, четыре, семь и 12 месяцев жизни определяли нормальный уровень АсАТ и АлАТ. Гепато-лиенальный синдром не выявили. Индекс APRI составил 0,27 в сравнении с показателем группы контроля 0,26 (95%ДИ:0,22-0,30).

В возрасте 12 месяцев девочка имела вес 10200 г, рост 74 см. Маркёры TORCH-инфекций были отрицательными при двукратном обследовании: ИФА метод — аCMV IgM, аCMV IgG, аHSV IgM, аHSV IgG, аUREA IgG, VCA EBV IgM, NA EBV IgG, аHIV, HBsAg; ПЦР-метод — ДНК CMV, HBV, EBV, HHV6, для UREA/MYCO из мочи, мазок из зева. Исследовали маркёры гепатита С, выявили позитивные аHCV total (материнские), которые исчезли из циркуляции в семь месяцев; аHCV IgM не обнаружили; РНК HCV в возрасте три, семь и 12 месяцев не выявили.

Таким образом, ребёнок не реализовал ПК с матерью-носителем вируса гепатита С и уреоплазмоза.

2. Клинический пример пациента с IN 153

Применяем решающее правило определения принадлежности пациента к группе 2 или группе 3. Вычисляем алгоритм идентификации:

$$D2-3 = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT} = -0,989 < 0$$

Поскольку $D2-3 < 0$, то данный пациент принадлежит группе 2.

Ребёнок III., дата рождения 23.12.09. Маркёры гепатита С у матери были выявлены впервые во время беременности, ВИЧ-негативная. Угрозы прерывания беременности отмечали в 9-12 недель, мать — носитель цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1 типа.

Девочка родилась от первой беременности, гестационный возраст (ГВ) 39 недель, безводный период длился 8 ч. 40 м. Масса при рождении была 4350,0 г, длина 54,0 см., оценка по Апгар 6/7 баллов. Желтуху в периоде новорождённости отмечали 14 дней. Ребёнка наблюдали с диагнозом ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, миотонический синдром. В возрасте четыре месяца впервые выявили увеличение размеров печени и селезёнки, гиперферментемию. В возрасте шести месяцев определили уровень АсАТ 108,0 (максимальное значение 44,0) и АлАТ 120,0 ед/л (максимальное значение

36,0). Индекс APRI имел значение 0,70, для группы 2 показатель был равен 0,78 (95%ДИ:0,68-0,88).

При обследовании крови ребёнка методом ИФА в возрасте один месяц были обнаружены материнские антитела aCMV IgG 1/100, aHSV IgG1/100, aTOXO IgG 1/100, aRubella 1/100, aHCV total. При повторных исследованиях в возрасте четыре, шесть и восемь месяцев маркёры HC-вируса определяли в следующей комбинации: aHCV пол., aHCV IgM отр., aHCV NS3 пол., aHCV NS4 пол., aHCV NS5 пол. Кровь методом ПЦР обследовали впервые в возрасте восемь месяцев, выявили РНК HCV 1в генотип, вирусная нагрузка достигала уровня $6,48 \cdot 10^4$ Мме/мл или $2,59 \cdot 10^5$ копий/мл. Провели УЗ-исследование органов брюшной полости, где размер правой доли печени был 77,5 (при норме 66,0), левой доли — 34,2 (при норме 44,2) мм, площадь селезёнки 22,7 мм² (при норме 18,2), размер ж/пузыря в длине 37,1 (при норме 11,4-25,2) и в ширине 9,5 (при норме 5,7-9,7) мм [24].

В возрасте 9,5 месяцев ребёнка госпитализировали в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга, была проведена гепатобиопсия. Результаты исследования в СОПАБ были следующие: в гепатобиоптате от 11.10.10 описаны явления белковой очаговой крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов; прогрессирующий портальный склероз с тенденцией к образованию перипортальных септ; отмечали очаговую лимфо-гистиоцитарную инфильтрацию в паренхиме и строме печени; окраска на медь и железо отрицательная. Заключение: хронический гепатит с портальным склерозом, слабовыраженной активности ИГА 4б., ГИС 1б., риск фиброза F2.

Таким образом, девочка, имеющая в анамнезе перинатальный контакт с матерью-носителем вирусов гепатита С, герпеса и цитомегалии, была инфицирована и заболела врождённым гепатитом С.

3. Клинический пример пациента с IN 203

Применяем решающее правило определения принадлежности пациента к группе 2 или группе 3. Вычисляем алгоритм идентификации:

$$D2-3 = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT} = 1,255 > 0$$

Поскольку $D2-3 > 0$, то данный пациент принадлежит группе 3.

Ребёнок К., дата рождения 16.03.10. У матери ХГВ, неактивный. Во время первой беременности в 9-10 недель был выкидыш. Запланированная вторая беременность протекала с угрозой прерывания в 21-22 недели, описывали хроническую ФПН, с 37 недель наблюдали отёки нижних конечностей. Женщина была носителем цитомегаловируса и вируса простого герпеса 2 типа.

Роды самостоятельные, ГВ 39-40 недель, безводный период длился 7ч40м. Масса ребёнка при рождении была 3300,0 г, длина 53 см., оценка по Апгар 8/9 балла, первую вакцинацию против гепатита В провели в роддоме.

Педиатры наблюдали затяжную желтуху на протяжении 75 дней на фоне энтероколита, вызванного УПФ (высев *Kl.pneumonia*, *St.aureus*). Отмечали признаки ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, СДН. Дебют гепатита произошел в возрасте 14 дней, показатель ОБ 114,2 и ПБ 11,0 мкмоль/л, уровень АсАТ 74,1 и АлАТ 57,4 ед/л. Максимальный подъём значения ферментов зафиксировали в возрасте 2,5 мес.: АсАТ 69,9 и АлАТ 102,4 ед/л. Индекс APRI был равен 0,60, для группы 3 — 0,79 (95%ДИ:0,63-0,95).

Девочку наблюдали по перинатальному контакту ВГВ, в возрасте трёх месяцев исследовали маркёры гепатита В: HBsAg отр., аНВе поз., аНВсor IgG поз., аНВs поз., аНВсor IgM отр., ДНК HBV отр. При повторном обследовании в возрасте шесть и 12 месяцев ДНК HBV не выявили, а материнские антитела аНВе, аНВсor IgG исчезли из циркуляции. При обследовании обнаружены маркёры цитомегаловируса: в возрасте 2,5 месяца титры аCMV IgG 1/400, в динамике через 1,5 месяца происходило нарастание титров в четыре раза до уровня 1/1600, авидность составила 41,0%. В возрасте три и четыре месяца определили ДНК CMV в крови, в моче, в мазке из зева. В период наступления клинико-лабораторной ремиссии по CMV-гепатиту, девочке завершили иммунизацию против гепатита В. При повторном обследовании ребёнка в возрасте 18,0 месяцев выявлены прививочные антитела аНВs (титр 86,3 Мме/л) и высокоавидные антитела к цитомегаловирусу аCMV IgG 1/1600.

Таким образом, ребёнка наблюдали в связи с ПК ХГВ у матери, инфицирование HB-вирусом не состоялось. Однако синдромокомплекс гепатита дебютировал, а при обследовании были обнаружены маркёры репликации цитомегаловируса. После лечения CMV-гепатита у девочки циркулировали высокоавидные антитела к цитомегаловирусу в качестве маркёров паст-инфекции и поствакцинальные антитела гепатита В.

4. Клинический пример пациента с IN 128

Применяем решающее правило определения принадлежности пациента к группе 1 или группе 4. Вычисляем алгоритм идентификации:

$$D1-4 = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT} = 2,401 > 0$$

Поскольку $D1-4 > 0$, то данный пациент принадлежит группе 4.

Ребёнок С., родилась 31.07.10. У матери настоящая беременность первая. Отягощенность акушерского анамнеза проявилась угрозой прерывания беременности в сроке 8-10 недель, отмечали прибавку в весе плюс 17,0 кг и отёки после 30-й недели. Во время беременности наблюдали анемию 1 ст.,

гипоксию плода, проявления острого ринита в 30-31 недель. Женщина была носителем вируса герпеса, а после 20-й недели беременности в мазках было обнаружено увеличение концентрации уреоплазм до 10^8 Мг/мл и проведено стандартное лечение уреоплазмоза.

Роды протекали самостоятельно при ГВ 40 недель, безводный период длился 8ч20м, отмечали зеленые воды. Масса ребёнка при рождении 3840,0 г, длина 55,0 см., оценка по Апгар 7/8 балла. Желтуха затянулась до 80 дней, был выявлен гепато-лиенальный синдром. Показатель ОБилирубина в возрасте одного месяца достигал уровня 180,0 мкмоль/л, трансаминазы имели нормальное значение: АсАТ 36,0 и АлАТ 20,0 ед/л. У ребёнка отмечали проявления гнойного конъюнктивита до двух месяцев и нормохромную анемию 1 ст. В анализе крови в возрасте три месяца на фоне нормализации уровня ОБилирубина 12,5 мкмоль/л повысились показатели АсАТ 85,0 и АлАТ 57,1 ед/л. Синдром цитолиза сохранялся до восьми месяцев жизни. Индекс APRI был равен 0,34, для сравнения с данными группы 4 — 0,43 (95%ДИ:0,24-0,62).

Маркеры TORCH-комплекса, которые определяли методом ИФА двукратно, имели отрицательные значения: aCMV IgM/IgG, TOXO IgM/IgG, VCA EBV IgM, EA EBV, EBV NA IgG, aHHV6 IgM/IgG, HBsAg, aHCV, Myco.hom IgG, Chl.tr IgG, Myco.pn IgM/IgG, Chl.pn IgM/IgG. Однако были обнаружены высокоавидные антитела aHSV IgG 1/800 и Ur.urealyticum 1/80 (референс-значение не более 1/5). При исследовании материала, полученного из биологических сред, методом ПЦР не выявили ДНК CMV, HSV, EBV, HHV6, Myco.hom, Myco.gen, Chl.tr. У ребёнка двукратно в анализах мочи, в мазках из конъюнктивы методом ПЦР идентифицировали ДНК Ur.urealyticum в концентрации $2,2 \cdot 10^4$ Мг/мл. Показатели ферритина, α 1-антитрипсина, α -фетопroteина, глюкозы, КФК, ТТГ, ГТГП, ЩФ были в пределах референсных интервалов.

Таким образом, ребёнок из группы риска перинатального инфицирования уреоплазмозом и вирусом простого герпеса, реализовал инфекцию уреоплазмоза синдромокомплексом гепатита.

1.7. Обсуждение результатов клинического наблюдения гепатитов у детей, рожденных в группе риска перинатального инфицирования

Когортные клинические исследования провели у 314 детей первого года жизни, рождённых в группе риска перинатального инфицирования от матерей, являющихся носителями вирусов гепатита В и С, герпесвирусов и возбудителей микоплазмоза. Наблюдение в катамнезе осуществляли до трёх лет жизни. Больных по группам распределили по этиологическому признаку. Для верификации причинно-значимых возбудителей применяли современные методы серологической (ИФА) и молекулярно-биологической (ПЦР) идентификации маркёров инфекционных агентов. Следует признать, что гепатит, как и другие синдромы, являясь одним из вариантов течения

генерализованной формы в частности герпесвирусной инфекции, иногда занимает приоритетную позицию и определяет будущие прогнозы у детей. Именно этот факт и явился предметом наших исследований.

В контрольной группе (группа 1) наблюдали 81 ребёнка, у которых перинатальный контакт с возбудителями TORCH-инфекций не реализовался. В основной группе 51 пациент заболел врожденным гепатитом В или С (группа 2), 158 детей страдали герпесвирусными гепатитами (группа 3), у 9 детей (группа 4) наблюдали редкие случаи гепатита на фоне микоплазмоза и 15 больных имели криптогенный гепатит (группа 0), когда этиологию болезни не удалось определить. В структуре вирусных гепатитов преобладал гепатит С — 43 (84,3%) случая, гепатит В был диагностирован у 8 (15,7%) пациентов. В структуре ГГ у 141 (89,2%) ребёнка выявили маркёры цитомегаловируса, 11 (7,0%) младенцев были инфицированы герпесвирусом 6-го типа, 4 (2,5%) — вирусом Эпштейн-Барр, у 2 (1,3%) больных обнаружили вирус простого герпеса 2-го типа. Возбудителей микоплазмоза идентифицировали у 9 (3,9%) больных гепатитом, из них у восьми детей были выявлены маркёры *Ug.urealyticum*. В период с 2005 по 2014 г. у младенцев основной группы наблюдали трансформацию гепатитов в цирроз печени и летальность, обусловленную развившейся печеночной недостаточностью.

Отягощённость акушерского анамнеза (ОАА) проявилась следующими нарушениями: у матерей из групп 3 и 4 достоверно чаще наблюдали патологическую прибавку в массе за период беременности (ППМ) и отёки в третьем триместре беременности, симптомы ОРЗ и гестационного нефрита. У женщин групп 2 и 3 отмечали признаки хронической ФПН, угрозу прерывания беременности, гипоксию плода. У будущих матерей из группы 4 достоверно чаще обнаруживали маркёры активной репликации ЗППП. В группе 0 достоверно чаще в акушерском анамнезе регистрировали случаи гестационного нефрита и гипоксию плода. Данные наблюдения следует рассматривать с точки зрения значимости критериев отягощенного акушерского анамнеза, позволяющих трактовать их как клиническую форму проявлений реактивации герпесвирусных инфекций, ХГВ, ХГС либо микоплазмоза во время текущей беременности, вследствие чего повышается вероятность реализации антенатального пути инфицирования плода [11; 27; 57; 102; 125; 132]. Известно, что длительный безводный период более семи часов в группах ВГ, ГГ и микоплазмоза может быть одним из вероятных факторов риска, при котором создаются благоприятные условия для реализации интранатального пути инфицирования детей [85; 108; 109]. Течение беременности у женщин с ХГВ и ХГС протекало с признаками угрозы прерывания во второй половине, безводный период длился в среднем 7,3 (95%ДИ:6,1-8,4) часа.

Затяжную желтуху более 30,0 дней наблюдали у младенцев групп 3, 4, 0, а в группе 2 регистрировали атипичный дебют заболевания. В группах 3 и 4 на фоне снижения гипербилирубинемии отмечали повышение уровня АсАТ и

АлАТ. Повышение трансаминаз наблюдали до трёх месяцев жизни ребёнка при ГГ, в возрасте три-четыре месяца при ВГВ, после четырёх месяцев — ВГС. Показатели АсАТ преобладали над уровнем АлАТ в группе ГГ, при ВГВ и ВГС значения АлАТ превышали показатели АсАТ. Многие исследователи констатируют факт преобладания уровня АсАТ при гепатитах CMV-этиологии, а также при митохондриальных гепатопатиях, что требует проведения дифференциальной диагностики [39; 100; 131; 155; 230; 286; 297]. Синдром холестаза, в том числе ахолию, высокий уровень ЩФ и ГГТП отмечали при ГГ и КГ. Показатель ГГТП при CMV- и EBV-гепатитах превышал в 2-6 раз уровень детей группы контроля и ВГ. Показатель индекса APRI был достоверно высоким у больных ВГ, ГГ и КГ в сравнении с группой контроля и микоплазмоза. По-видимому, индекс APRI позволит педиатрам воздержаться от проведения биопсии печени у детей грудного и раннего возраста наряду с такими неинвазивными тестами, как гиалуроновая кислота и коллаген IV [15; 176; 179; 282; 302].

При гепатитах EBV-этиологии мы наблюдали наиболее яркие отличия: рождение недоношенных детей в сроки гестации 32-34 недели с СЗВУР плода, имеющих признаки МФН, ВЖК, более продолжительную желтуху с холестатическим компонентом, достоверно высокий уровень билирубина в крови и более высокие показатели трансаминаз по сравнению с гепатитами CMV-, HHV6-, HSV- этиологии. Исследователями доказано, что вирус Эпштейна-Барр тропен не только к гепатоцитам, но и к эпителию желчных протоков. Следует помнить о том, что при врождённой ЭБВИ описаны случаи дебюта внепечёночной билиарной атрезии, исходом которой может стать раннее формирование *цирроза* печени [214; 226; 248; 330].

Нами установлено, что у детей грудного возраста на фоне течения герпесвирусной инфекции и при КГ достоверно чаще отмечались признаки поражения ЦНС, а именно: ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, ГГС, пирамидную недостаточность, миотонический синдром, судорожный синдром, синдром вегето-висцеральных дисфункций, синдром двигательных нарушений. В исследованиях других авторов также описаны проявления миотонического синдрома и экстрапирамидной недостаточности, аффективно-респираторные пароксизмы и парциальные судороги как вариант течения генерализованной ЦМВИ. При обследовании методом НСГ обнаруживаются гиперэхогенные зоны в таламусе, очаги перивентрикулярной лейкомаляции, усиление пульсации сосудов головного мозга, признаки эпендиматита, дилатация желудочковой системы [102; 212].

Наряду с гепатитом и поражением ЦНС, нами выявлены признаки МФН, маркёры соединительно-тканной дисплазии, как ДХЛЖ, ФОО и грыжи, нейтро- и тромбоцитопения, аналогичные дефекты отмечают и другие наблюдатели [4; 9; 10; 53; 98; 138; 201; 211; 278; 283; 307; 322]. Отдаленными последствиями врожденной ЦМВИ стали формирование тугоухости и ангиопатии сетчатки у семи детей (5,0%), ДЦП — у одного ребёнка (0,7%),

задержка в психоречевом развитии и резидуальная церебральная недостаточность в 7,7 и 25,0% случаев соответственно, о чём свидетельствуют материалы других исследователей [3; 77; 116; 145; 168; 202; 269; 274]. Авторы в своих наблюдениях сообщают, что у детей формируются нарушения в виде задержки речевых и двигательных навыков, а также навыков самообслуживания [102; 145].

У больных групп 3 и 4 мы отмечали увеличение заднешейных, затылочных и паховых лимфатических узлов, гипотрофию 1 степени определяли у больных ВГ, ГГ и КГ, аналогичная информация встречается в описаниях других исследователей [132]. Атопический дерматит, конъюнктивит наблюдали у пациентов с микоплазмозом, в предшествующих исследованиях также было показано, что инфицированные микоплазмозом дети могут иметь проявления аллергических реакций на коже [84; 85]. Нормохромную анемию 1-2 степени диагностировали в группах 3, 4, 0, её регистрируют многие клиницисты [4; 157].

В нашем исследовании колит с высевом *Kl.pneumoniae* отмечали у детей контрольной группы, а у пациентов с криптогенным гепатитом выявляли *Enterobacter*. Наблюдения показали, что в первом случае у новорождённых в течение двух недель после выписки из роддома дебютировал колит, вызванный условно-патогенной флорой (УПФ), а у больных криптогенным гепатитом он стартовал как проявление нозокомиальной инфекции вследствие длительного пребывания в стационаре. Затяжная желтуха у $\frac{1}{3}$ детей контрольной группы, кратковременное не более двух норм повышение уровня трансаминаз и незначительное увеличение размеров печени, по-видимому, сопровождают течение колитов, вызванных УПФ.

У больных ВГС отмечали также ассоциации с возбудителями герпеса, в дальнейшем в группе микст-гепатитов мы фиксировали рецидивы заболевания в 90,9% случаев, в том числе у четырёх детей при суперинфицировании вирусами Эпштейна-Барр или герпеса 6-го типа. Результаты наших наблюдений отличаются от исследований, в которых описывается более доброкачественное течение микст-гепатитов, ВГС и герпесвирусных инфекций [100; 119; 248]. Следует подчеркнуть, что индекс APRI при микст-гепатите был выше показателя группы контроля в 4,5 раза, а при моно-гепатите не превышал 2,5 норм.

Таким образом, результаты наших клинических наблюдений демонстрируют особенности дебюта и течения гепатитов при разных нозологических формах, позволяют выявить совокупность информативных признаков для проведения дифференциальной диагностики. Мы убеждены в том, что детализация маркёров репликации возбудителей TORCH-инфекций должна осуществляться на ранних этапах диагностического марафона, поскольку ориентирует врача-педиатра на дальнейшие лечебно-диагностические мероприятия.

Глава 2.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ

2.1. Инвазивные методы диагностики поражения печени

Поражения печени у детей могут развиваться как внутриутробно, так и постнатально, и связаны с большим спектром этиологических факторов [1; 9; 23; 49; 60; 87; 92; 113; 152; 154; 165; 172; 173; 178; 186; 194; 199; 227; 230; 257]. Сочетание морфологических изменений с клинико-лабораторными показателями позволяет оценить тяжесть процесса и определить прогноз заболевания [15; 24; 200; 231]. Анализ материалов гепатобиопсии вносят существенный вклад в оценку эффективности противовирусных препаратов, используемых в частности у взрослых пациентов, когда обнаруживаются доказательства обратимости фиброза печени [105; 126].

У детей биопсию печени проводят по показаниям и лишь при добровольном согласии родителей либо опекунов, повторную манипуляцию проводят крайне редко ввиду инвазивности процедуры [81; 158]. В 1974 году исследователи Brough A.J. и Bernstein J. провели ретроспективный анализ 181 гепатобиоптата у детей с билиарной атрезией (БА) и сравнили патологическое заключение с конечным диагнозом после оперативного вмешательства или продолжительного наблюдения [234]. Первичный диагноз билиарной атрезии (БА) подтвердился у 148 (81,8%) пациентов, а метод чрескожной пункционной биопсии печени показал высокую чувствительность 99,0%. Болезни печени дебютируют в разный возрастной период, а многообразие нозологических форм выявляется зачастую после гепатобиопсии, в частности недостаточность α 1-антитрипсина диагностируют при наличии PAS-положительных включений, синдром Алажилль предполагают при обнаружении малочисленности желчных протоков, неонатальный гемохроматоз определяют по реакции Перлса при избыточном накоплении гемосидерина [23; 24; 112; 118; 129; 153; 172; 173; 273].

На различные воздействия печень новорождённых и детей первого года жизни реагирует универсально — образованием гигантских клеток, отражающих повышенную способность гепатоцитов к регенерации [158]. Гигантоклеточная трансформация может быть следствием метаболических нарушений, как при галактоземии, недостаточности α 1-антитрипсина. В других случаях причиной гигантоклеточного гепатита могут стать вирусы гепатита В, кори, герпесвирусы 2-го и 6-го типов, реовирус, цитомегаловирус [62; 152; 208; 279].

В настоящее время у детей изучены морфологические признаки ВГВ. Исследователи отмечают слабовыраженную или умеренную активность, инфильтрацию портальных трактов лимфоцитами и эозинофилами, гигантоклеточную трансформацию и дистрофию гепатоцитов, некрозо-

воспалительный процесс при остром гепатите, умеренный фиброз с дискомплексацией печеночных балок при хроническом гепатите, выраженный ядерный полиморфизм с внутриядерными включениями [117; 152; 165].

При ВГС отмечают преобладание выраженности фиброза печени над воспалительными изменениями [49]. По мнению Карнауховой Н.А., медиана умеренного фиброза (F2) совпадает как у группы детей раннего возраста, так и у пациентов старшего возраста с большим стажем ХГС, и это наблюдение, подтверждает высокую скорость развития фиброза печени у младенцев. Автор утверждает, что у детей раннего возраста есть все клинические и гистологические предпосылки, соответствующие критериям назначения противовирусной терапии (ПВТ) при ХГС. Типичные для взрослых пациентов структурные изменения ХГС в виде фолликулоподобного скопления лимфоцитов и преимущественное поражение билиарного эпителия не наблюдали у детей авторы другого исследования. По мнению Романовой Е.Б., неблагоприятными в прогностическом отношении морфологическими признаками ХГС являются: высокая исходная стадия фиброза (F3), показатель активности воспаления более пяти баллов, наличие очаговой деструкции эндотелия и фиксация тромбоцитов к эндотелию синусоидов [123]. Наибольший риск формирования цирроза печени отмечается при наличии антигенов HLA B7, B27, Cw1, а благоприятный вариант течения HCV-инфекции и минимальный фиброз печени ассоциируются с маркерами HLA A28, B35, B40, Cw3 и Cw4.

По данным Якушенко С.М., выраженный фиброз без признаков ЦП отмечается при ХГВ в 27,9% и ХГС — 28,6% случаев [165]. В другом исследовании анализировали материалы гепатобиопсий, полученные у 180 детей в возрасте от 3-х месяцев до 18 лет, из них перинатальный контакт с инфекциями имели 52,7% больных [147]. Автор показывает, что при ХГВ тяжесть структурных нарушений печени зависит от вирусной нагрузки, а репликация вируса гепатита В имеет сильную связь с повышением активности миофибробластов, нарастанием перисинусоидального фиброза и уровнем АлАТ, эозинофильная инфильтрация коррелирует с перипортальными и лобулярными некрозами. При ХГС репликация HCV-вируса приводит к повреждению желчных канальцев, выраженности лобулярных инфильтратов и портального фиброза. В то же время у детей при ХГС, микст-ХГВ+С взаимосвязь между степенью ИГА, ГИС и уровнем АлАТ отсутствует, поэтому оценка активности воспаления и стадии фиброза у больных возможна только при морфологическом исследовании структуры печени.

Морфологические изменения печени у детей при ЦМВИ описываются в виде гигантоклеточного метаморфоза, холестаза, умеренной портальной воспалительной инфильтрации и формирующегося фиброза [9; 152; 251]. Специфическая для цитомегаловирусной инфекции гигантоклеточная трансформация эпителия междольковых желчных протоков и гепатоцитов

обозначается термином «совиный глаз», определяется спустя 6-8 недель после дебюта заболевания. Клетки подвергаются апоптозу и элиминируются, именно поэтому в гепатобиоптате обнаруживают единичные подобные клетки. Последние годы внимание исследователей привлекает исход CMV-гепатита в ЦП, который может быть следствием внутриутробного инфицирования и клинически манифестирует первые месяцы жизни [155]. При ЦМВИ поражение печени может прогрессировать до стадии ЦП, на первом году жизни от печёночной недостаточности погибает до 6,7-7,1% детей.

Поражения при простом герпесе локализуются в тех же органах, что и при других герпесвирусных инфекциях: головной мозг, легкие, печень, почки, поджелудочная и слюнные железы, кишечник. В печени выявляют картину, характерную для очагового некротического или диффузного гепатита, гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов и купферовских клеток [152]. При микроскопии отмечают гидропическую дистрофию гепатоцитов с внутриядерными включениями, находят очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Наиболее изученной чертой микоплазм является размножение их в клетках эпителия, а в гепатоцитах при микоплазмозе обнаруживают дистрофические изменения, в них появляются вакуоли, не содержащие ни зерён гликогена, ни жира [85]. Отмечается дискомплексация печёночных балок, застойное полнокровие и расширение синусоидальных пространств, купферовские клетки подвергаются гиперплазии [152]. В желчных протоках наблюдается застой желчи, вокруг которых происходит лимфогистиоцитарная инфильтрация. Изменения наблюдают также в альвеоцитах, эпителии почечных канальцев, мягких мозговых оболочках.

2.2. Фиброгенез. Цитокины, ферменты и факторы роста. Апоптоз

Фиброгенез в настоящее время рассматривается исследователями как длительно текущий, своеобразный «ранозаживляющий» ответ отдельных групп клеток на хроническое повреждение тканей печени в виде некроза гепатоцитов, сопровождающееся накоплением субстрата внеклеточного матрикса, как коллаген, гликопротеины, протеоглики, независимо от этиологии гепатита [105; 126; 136; 158; 170; 250; 302]. Фиброз печени является стереотипной реакцией организма на хроническое повреждение. Звёздчатые клетки Ито у здорового человека накапливают каротиноиды и располагаются в пространстве Диссе, в котором проходит интенсивный метаболический обмен между гепатоцитами и синусоидами [107; 126; 158; 263; 304; 313; 329]. При повреждении печени гепатоциты утрачивают микроворсинки, клетки Ито активируются и превращаются в миофибробласты, эндотелиальные клетки синусоидов сближаются и постепенно закрывают щели, снижая эффективность обмена веществ. Пространство Диссе расширяется, т.к. в нём начинают накапливаться макромолекулы внеклеточного матрикса и фиброзные волокна.

Постепенное увеличение массы фиброзной ткани и проникновение её в паренхиму долек характеризуют прогрессирование хронического гепатита и формирование ЦП. На основании морфологического исследования выделяют несколько стадий фиброза печени: портальный, порто-портальный с редкими септами или множеством септ, порто-центральный и собственно ЦП с формированием ложных долек. Нарушение печёночного кровотока ведёт к состоянию гипоксии клеток, отчего усиливается темп развития фиброза. Всё вышеизложенное, а также присутствие этиологического(-их) фактора(-ов), поддерживающего(-их) патогенетические механизмы повреждения гепатобилиарной системы, приводят к формированию порочного круга, прогрессированию фиброза и развитию ЦП.

В 1977 году рабочая группа экспертов ВОЗ определила понятие цирроза печени как диффузный процесс с фиброзом и формированием узлов-регенератов, сопровождающийся нарушением архитектоники органа [126, 158]. Фиброз не всегда приводит к циррозу печени: врождённый фиброз печени не сопровождается формированием ЦП, при сердечной недостаточности фиброз зоны-3 или области печёночных вен не приводит к ЦП, при гранулёматозном поражении печени не происходит трансформации в цирроз печени.

В норме клетки Ито являются покоящимися клетками, накапливают ретиноиды, секретируют интерлейкин-10 (IL10), который снижает активность купферовских клеток (КК), продуцирующих матриксные металлопротеиназы (ММП) [107, 126]. Под влиянием этиологических факторов активированные КК вырабатывают цитокины воспаления: интерлейкины (IL1, IL6), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерфероны (IFN- γ), трансформирующий фактор роста (TGF- β_1), под влиянием которых снижается способность печени к регенерации и повышается уровень острофазовых белков: С-реактивный белок, А-амилоид, гаптоглобин, α_1 -антитрипсин [37; 136; 158]. Гепатоциты, холангиоциты, КК выделяют TGF- β_1 , который приводит к активации и пролиферации звёздчатых клеток Ито [126; 136; 158; 170; 304]. Под влиянием внутриклеточных индукторов кальция эндотелина-1, ангиотензина II и тромбина регуляторный белок тропомиозин инициирует сокращение клеток Ито через экспрессию гладкомышечного белка α -актина (α -SMA), избавляются от провитамина А, липидов и начинают продуцировать внеклеточный матрикс [250; 304; 313]. Индукторами пролиферации стромальных клеток (фибробластов) и неоангиогенеза являются инсулиноподобный (IGF-1) и тромбоцитарный факторы роста (PDGF), которые также активируют звёздчатые клетки. Преобразованные клетки Ито в последующем приводят к капилляризации синусоидов, вызывая сокращение их стенок, гипоксия усиливает неоангиогенез, происходит нарушение кровотока в печени, постепенно повышается давление в сосудистом русле и под действием тромбина формируется портальная гипертензия.

Помимо паракринных и аутокринных факторов влияния, существуют маршруты внутриклеточных сигналов, которые запускают каскадные пути и активируют участки генов, отвечающих за каналы реагирования. Известно, что TGF- β_1 находится в неактивной форме в экстрацеллюлярном матриксе. Под действием окислительного стресса, интегринов, протеаз, изменения pH трансформирующий фактор роста TGF- β_1 становится активным, связывает рецепторы клеток, фосфорилирует каскад внутриклеточных белков Smad-2 и Smad-3, а затем создает комплексы со Smad-4, которые перемещаясь к ядру, вызывают транскрипцию и транслокацию генов [120; 314; 320]. Такая система способствует фиброгенезу, тогда как Smad-7 блокирует передачу сигнала от рецептора TGF- β_1 к ядру клеток Ито [126]. Известно, что при многих хорошо отрегулированных биологических процессах изменение проведения сигнала в системе TGF- β -Smad приводит к онкогенезу, атеросклерозу либо аутоиммунными заболеваниями. В паренхиме печени TGF- β_1 стимулирует продукцию белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена, фибронектина, ламинина и пр. Разрушение белков матрикса обеспечивается ферментами матричной металлопротеиназы (ММП), синтез которых происходит преимущественно в КК. Активность ММП подавляется тканевыми ингибиторами, клетки Ито секретируют тканевые ингибиторы матричных протеиназ (ТИМП-1) [105; 158]. При устранении этиологического(-их) фактора(-ов) клетки Ито могут подвергнуть деградации компоненты экстрацеллюлярного матрикса, секретируя ММП-2 и ММП-9, либо подавить активность энзимов с помощью ТИМП-1 и плазмина.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что фиброгенез в печени может быть индуцирован разными причинами, в том числе и инфекционными агентами. Серьёзные исследования проведены в отношении НС-вирусной инфекции. Группа авторов под руководством Лукашик С.П. опубликовали свои наблюдения за популяцией клеток Ито, а также клеточные кооперации у больных ХГС [107]. Рядом с активированными клетками всегда находились гепатоциты с опустошенной цитоплазмой, цитотоксические лимфоциты, фибриллы коллагена.

Диагностическую ценность представляют материалы исследований, в которых применяются методы иммуногистохимического (ИГХ) анализа, зондовой гибридизации, хромогенной гибридизации *in situ* (CISH-реакции) [209; 214; 227; 248]. Подобные исследования у новорождённых и детей раннего возраста проводятся редко, а результаты, несомненно, имеют научно-практическое значение. С целью повышения качества и достоверности обследования, из крови пациентов с проявлениями гепатитов, холестаза и других биологических сред осуществляют идентификацию возбудителей молекулярно-биологическим методом (ПЦР). При проведении комплексных исследований получены доказательства участия вирусов CMV и HHV6-го типа в дебюте неонатального гепатита и билиарной атрезии, выявлены маркёры ко-

инфицирования вирусами HBV, CMV и HSV1-го либо HSV 2-го типов у реконвалесцентов неонатального гепатита [227].

В аналогичном исследовании приводится описание 16 образцов клиновидной биопсии печени, полученные от пациентов с билиарной атрезией (БА) [214]. Авторы применяли метод хромогенной гибридизации *in situ* для обнаружения антигенов вируса Эпштейна-Барр, были использованы реактивы фирмы Dako. В двух случаях зафиксированы положительные результаты в гепатоцитах, в одном образце получен положительный ответ в холангиоцитах. Авторы констатируют, что в некоторых случаях билиарной атрезии существует связь с ЭБВИ.

Некоторые исследователи в качестве полезного инструмента для проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита рекомендуют проводить ИГХ-окрашивание на маркёр CD56 в материалах гепатобиопсии. Желчные протоки и пролиферирующие проточки демонстрируют положительное окрашивание в $\frac{2}{3}$ случаев как при билиарной атрезии, так и при неонатальном гепатите [191]. Авторы пришли к заключению, что интенсивность распределения и окрашивания CD56+клеток не имеет принципиальных отличий, а данный способ не применим для проведения дифференциальной диагностики.

Оценивали также диагностический потенциал ICAM-1 методом ИГХ-анализа у 30 пациентов с БА, 20 больных с неонатальным холестазом другой этиологии и 20 здоровых детей контрольной группы [217]. Уровень сывороточного содержания ICAM-1 был достоверно выше при БА, а при значении 793,8 нг/мл показал чувствительность 86,7% и специфичность 95,0% в сравнении с неонатальным холестазом и группой контроля. Билиарная экспрессия ICAM-1 помогает выявлять отличия между БА и холестазом другой этиологии со 100% чувствительностью и специфичностью. Показатели сывороточного уровня ICAM-1 и его экспрессии в печени не коррелировали с тяжестью заболевания и стадией фиброза.

Вирусная инфекция и интерфероны 1-го типа могут быть вовлечены в патогенез билиарной атрезии (БА). Экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR), которые распознают вирусы и проводят сигнальные молекулы к локусам генов интерферонов (IFN), исследовали в материалах гепатобиопсий, полученных у пациентов с ранней и поздней стадией БА, кистой общего желчного протока (КЖП) и контрольной группы, которым резекция печени была проведена в связи с доброкачественным поражением [229]. На ранней стадии БА была получена высокая экспрессия TLR7 матричной РНК (мРНК), низкая — TLR3 и 9 по сравнению с КЖП. Высокая экспрессия IL8 отмечена при БА, чем КЖП. Результаты исследования демонстрируют участие TLR7 в передаче сигнала IFN 1-го типа в патогенезе билиарной атрезии и связывают это с повышающей регуляцией провоспалительных цитокинов IL8.

Воспалительная облитерация желчных протоков опосредована Т-клетками, для доказательства исследовали экспрессию мРНК цитокинов клеточного инфильтрата с помощью флюоресцентного ИГХ-анализа и метода гибридизации *in situ* [184]. Выявлено увеличение количества Т-лимфоцитов с фенотипами CD8+, CD4+ и числа купферовских клеток с маркёрами CD68+, повышение экспрессии цитокинов IL2, IFN- γ , IL12 и TNF- α , вырабатываемых Th-1-типа. Известно, что данные цитокины не наблюдаются в ткани здоровой печени, при неонатальном гепатите и КЖП, но присутствуют при холестазе на фоне применения полного парентерального питания.

Численность популяции клеток в организме поддерживается на постоянном уровне, а происходящие процессы деления и роста клеток сопровождаются альтернативными способами удаления старых, повреждённых или мутировавших клеток [90]. Способ естественной регуляции программированной смерти клеток, который сопровождается характерными морфологическими и биохимическими признаками, учёные определяют как апоптоз [12; 20; 78]. Неадекватное подавление апоптоза либо его усиление приводят к патологическим изменениям структуры тканей, а в последующем и к нарушению функционального состояния органа [213]. В частности, при инфицировании клеток печени гепатотропными вирусами избыточная активация апоптоза ведёт к разрушению печеночной паренхимы, а ослабление программированной смерти клеток, вызванное мутацией гена, кодирующего проапоптогенный белок p53, может служить одним из важнейших факторов канцерогенеза [55]. При вирусных поражениях печени процесс хронизации обусловлен апоптозом гепатоцитов, характерным морфологическим признаком которого является обнаружение телец Каунсильмена [78; 79; 158; 159].

Апоптоз клеток осуществляется через лиганд-рецепторное взаимодействие: мембранассоциированная форма рецептора FasR (Apo1/CD95) экспрессируется в печени на гепатоцитах, холангиоцитах, КК и клетках Ито, а растворимая форма FasR служит для связывания лиганд (FasL) на поверхности Т-клеток с маркёрами CD8+, CD4+, NK-клеток, снижается риск повреждения печени цитотоксическими лимфоцитами. Гипотеза подтверждается экспериментальными исследованиями Krams S. (1998): при введении мышам антител к FasR наступала смерть животных от печеночной недостаточности. Экспрессия FasR на мембранах гепатоцитов и увеличение количества молекул FasL на Т- и NK-лимфоцитах индуцируется цитокинами IL1, IL2, IL6, IFN- γ , TNF- α . Интересными наблюдениями поделились исследователи Faubion W.A. и Gores G.J. (1999), которые провели эксперимент: культура крысиных гепатоцитов подвергалась воздействию ингибиторов каспаз и NK-клеток, активированных цитокином IL2. Подавление активности каспаз предотвращало апоптоз гепатоцитов, но усиливалась их гибель посредством некроза. Видимо, имеется определённый баланс между двумя путями элиминации повреждённых клеток. Связывание FasR ведёт к его олигомеризации и активации адапторного белка FADD, что в свою очередь

вызывает активацию каспазы 8. Экспрессия внутриклеточного домена TNF-R₁ в гепатоцитах и купферовских клетках происходит при гепатитах любой этиологии. Исследователи Su F. и Schneider R.J. (1997) показали, что HBx-антиген вируса гепатита В сенсibiliзирует культуру гепатоцитов к TNF-индуцированной цитотоксичности, а персистенция HBsAg повышает чувствительность гепатоцитов к TNF-опосредованному апоптозу. Экспрессия FasR усиливается при инфицировании вирусами гепатитов В и С, коррелирует с уровнем вирусной нагрузки, гистологической активностью печени и повышенным содержанием TNF α [12; 14; 55]. Авторы обнаружили более высокую степень апоптоза гепатоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при ХГС по сравнению с ХГВ.

Механизм, посредством которого апоптозная клетка быстро распознаётся и фагоцитируется дендритной клеткой, является предметом интенсивных исследований. Функции моноцитарных фагоцитов регулируют GM-CSF и IFN- γ , обеспечивая быструю и эффективную утилизацию апоптозных клеток. Процесс поглощения апоптозных клеток макрофагами индуцирует активность TGF- β и ингибирует выработку IL12, который играет роль в формировании резистентности. Цитокины TNF- α , IL1 β , IFN- γ , IL12 повышают активность фермента индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) в фагоцитах [327]. Фермент IDO как иммуномодулятор внедряется (трансфекция) в клеточные линии, не презентующие антиген, и его присутствие в макрофагах, моноцитах и дендритных клетках даёт возможность ингибировать пролиферацию Т-клеток путём истощения триптофана или через накопление токсичных его метаболитов, индуцируя апоптоз либо анергию Т-клеток. В исследованиях *in vivo* была показана роль IDO в формировании материнской резистентности для вынашивания плода, при контроле за Т-клетками при аутоиммунных расстройствах, подавлении иммунных реакций на опухоль.

Проведены исследования по изучению экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и связанных с ней регуляторов апоптоза при БА и холестазе другой этиологии [243]. Для метки апоптозных эпителиальных клеток желчных протоков и гепатоцитов применяли TUNEL-метод, а также использовали методы вестерн-блоттинга и ИГХ для полуколичественного анализа экспрессии ядерного фактора каппа В (NF- κ B). Интенсивность экспрессии iNOS и общая концентрация метаболитов NO были выше при БА, чем в группах контроля и неонатального холестаза. Корреляционный анализ показал сильную положительную связь между уровнем АсАТ и общей концентрацией метаболитов NO в группе БА. Исследователи выявили высокую степень апоптоза эпителия внутрипечёчных желчных протоков, сильную экспрессию NF- κ B и положительную корреляционную связь с iNOS.

2.3. Неинвазивные методы диагностики поражения печени

Традиционная УЗ-диагностика (УЗИ) высокоэффективна для выявления анатомических отклонений таких, как киста общего желчного протока, отсутствие желчного пузыря, наличие желчных камней и пр.[23; 142; 234; 245; 257; 323]. Желчный пузырь маленьких размеров или его отсутствие могут указывать на высокую вероятность наличия билиарной атрезии у пациента, но опубликованные данные показывают, что чувствительность метода не превышает 73%. Однако для диагностики билиарной атрезии обнаружение треугольного конуса в виде рубца в области ворот печени является весьма специфичным признаком. При оценке фиброгенеза имеют значение изменения печёночного кровотока, выявление спленомегалии и признаков портальной гипертензии, предложено большое количество индексов, рассчитываемых по результатам доплеровского исследования [105; 126; 142; 155; 281]. Под контролем УЗИ проводится пункционная биопсия печени, частота осложнений при этом достигает 9,9% [308]. К серьёзным осложнениям авторы относят пневмоторакс (0,2%), псевдоаневризму брюшной стенки (0,2%) и симптоматические кровотечения (1,3%). Незначительные осложнения достигают 8,2% и включают появление субкапсулярных гематом, малого гемоперитонеума. Летальные исходы при проведении гепатобиопсии у детей не отмечены.

Гепатобилиарная скintiграфия с использованием производной технеция ^{99m}Tc является обязательной частью диагностического обследования при синдроме неонатального холестаза [234; 257; 280; 323]. Поглощение изотопов гепатоцитами при атрезии бывает нормальным, но экскреция с желчью происходит медленно или отсутствует. При идиопатическом гепатите поглощение изотопа гепатоцитами происходит с задержкой, но экскреция наступает своевременно. Предварительное лечение фенобарбиталом (5 мг/кг/сут.) в течение пяти дней повышает чувствительность метода через увеличение секреции изотопа с желчью [323]. Однако высокая чувствительность 83% данного метода не позволяет полностью полагаться на результаты обследования, поскольку специфичность метода крайне низкая 33%, а у многих пациентов с билиарной атрезией без анатомического дефекта экскреция изотопа отсутствует по причине того, что атрезия развивается поступательно от частичной обструкции к полной [234].

Магнитно-резонансная холангиография (МРХ) в настоящее время используется для исследования состояния желчных путей. При атрезии отсутствует визуализация общего желчного протока и определяется наличие малого размера желчного пузыря. Метод применяют редко ввиду его трудоемкости, он требует дорогого технического оснащения и обширного опыта клинической практики [234; 323].

Вызывают интерес сообщения о применении неинвазивной оценки фиброза печени с помощью метода эластографии (FibroScan), основанного на

регистрации скорости проведения низкочастотной вибрации в печени [44; 104; 105; 126; 160]. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани и создают упругие волны, подвергающие модуляции отражённый ультразвук. Скорость распространения волн определяется эластичностью печёночной ткани. Суммарный объём исследуемой паренхимы составляет в среднем 6,0 см², оценка степени фиброза сопоставляется со шкалой METAVIR. Способность к вибрации здоровой и фиброзно-цирротически изменённой ткани печени существенно различаются. Диагностическая чувствительность метода эластометрии сопоставима с данными морфологического обследования у взрослых пациентов с ХГВ и ХГС, составляет при F3 — 89,0%, при ЦП (F4) — 96,4% [105]. К факторам, снижающим диагностическую точность, относят возраст старше 50 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 28 кг/м² и наличие стеатоза печени. В педиатрической практике метод эластометрии оценивали при ХГВ, ХГС, аутоиммунном гепатите, неонатальном гепатите, муковисцидозе и болезни Вильсона-Коновалова у 77 детей [98]. Было показано, что выраженная степень фиброза печени (F3) регистрируется при аутоиммунном гепатите со стажем заболевания 5,5 лет. При дебюте неонатального гепатита у детей в возрасте 6-14 месяцев жизни выявлены максимальные показатели фиброза печени (F3-F4). К сожалению, авторы не проводили морфологические сопоставления.

Диагностическая ценность метода FibroTest, включающего комплекс показателей с определением уровня α 2-макроглобулина, гаптоглобина, ГТПП, γ -глобулина, общего билирубина и аполипопротеина A1, сопоставима с данными морфометрии при F2-F3 в 85,2% случаев, при F3-F4 — 95,2% [104; 179]. Однако тест имеет ограничения к применению при остром гепатите, гемолизе, внепеченочной атрезии, синдроме Жильбера, не рекомендуется к использованию в детском возрасте. К преимуществам применения современных методов неинвазивной диагностики относят: простоту выполнения исследований, отсутствие противопоказаний, высокую диагностическую точность, возможность мониторинга маркёров фиброгенеза в процессе проведения лечения, удобство использования скрининг-метода для пациентов из группы высокого риска, возможность выполнения их в амбулаторных условиях [93; 105; 126; 281; 302]. Большое внимание уделяется изучению полиморфизма генов, определяющих активность фиброза через индукцию иммунорегуляторных белков, провоспалительных цитокинов и профиброгенных факторов.

Гиалуроновая кислота (ГК) является гликозаминогликаном, представлена во внеклеточном матриксе и синтезируется клетками Ито. Продвинутые стадии фиброза (F3-F4) характеризуются повышением её концентрации в сыворотке, параллельно увеличивается содержание коллагена IV [15; 83; 93; 126; 155; 281; 302]. По мнению Павлова Ч.С., для взрослых пациентов с ХГВ и ХГС характерны высокие показатели ангиогенеза (CD34,

PDGF) и экспрессии ММП-2, высокая пролиферативная активность клеток Ито (коллаген IV типа, актомиозин, IGF-1). Комбинированная противовирусная терапия ХГС и терапия ламивудином ХГВ сопровождается снижением пролиферативной активности клеток Ито, активацией механизмов антиметаллопротеазной защиты через усиление выработки ТИМП-1 и -4, увеличение экспрессии ММП-7 и -9 в гепатоцитах и купферовских клетках.

Содержание ГК и коллагена IV в сыворотке крови у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени достоверно увеличивается по мере нарастания фиброза и достигает максимума при ЦП [83; 139; 155]. Повышенные сывороточные концентрации ММП-2 и TGF- β_1 позволяют выявить минимальные проявления фиброза в печеночной паренхиме [15]. Корреляционные связи уровней ГК, коллагена IV, ММП-2 и TGF- β_1 с клинико-лабораторными показателями, морфологическими признаками и данными инструментальных исследований являются информативными и могут быть рекомендованы для неинвазивной диагностики стадий фиброза печени у детей. Показана прямая корреляция между показателями ГК и АлАТ, обратная зависимость между ГК и уровнем аргиназы крови, раннего маркера регенерации ткани печени. По мнению авторов другого исследования, сочетание нарушений печёночной гемодинамики по данным УЗ-исследования с сывороточной концентрацией ГК может служить индикатором фиброза печени у больных с «синдромом детского гепатита» [281].

Оценка тяжести структурных повреждений печени или степени фиброза имеет двойную цель: лечение и прогноз. Известно, что фиброз печени в продвинутой стадии является предиктором отсутствия ответа на лечение. Наиболее перспективными методами неинвазивной диагностики, в том числе у детей, исследователи называют сывороточные маркеры, эластографию, фибротест, позитронно-эмиссионную либо магнитно-резонансную томографию [15; 83; 98; 104; 126; 155; 160; 212; 281]. Однако сложные и затратные технологии ограничивают их применение в развивающихся странах, имеются также возрастные ограничения. Сывороточные маркеры фиброза могут отражать фиброгенез любых локализаций, в этом их существенный недостаток. Для оценки тяжести фиброза печени у взрослых пациентов при ХГС был разработан индекс соотношения уровня АсАТ к количеству тромбоцитов крови — индекс APRI [179]. Авторы утверждают, что для мостовидного фиброза и цирроза печени предельные значения составляют $>1,5$ и $>2,0$ с площадью под ROC-кривой от 0,80 до 0,89 соответственно. С нарастанием фиброгенеза снижается уровень тромбоцитов, повышаются показатели АсАТ, увеличивается значение индекса APRI, а уровни АлАТ не различаются по степени выраженности фиброза у взрослых пациентов [76]. По мнению исследователей, использование непрямых суррогатных маркеров фиброза, в частности индекса APRI, позволяет избежать проведения гепатобиопсии у 84,5% больных ХГС. Индекс APRI рассматривается как перспективный маркер для прогнозирования риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов ХГВ [176]. При

оценке степени фиброза авторами предлагается эффективная комбинация метода эластографии и индекса APRI у пациентов с ХДЗП, для которых проведение биопсии печени неприемлемо по каким-либо причинам [282].

Расчёт индекса APRI производят по следующей формуле [179]:

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST level}}{\text{ULN}}}{\text{Platelet count} (10^9 / \text{L})} \times 100 \quad (1),$$

где APRI — индекс соотношения АсАТ к количеству тромбоцитов;

AST level — уровень АсАТ обследуемого;

ULN — верхний нормальный уровень АсАТ (43,88 ед/л);

Platelet count — количество тромбоцитов обследуемого.

В нашем исследовании показатель верхнего нормального уровня АсАТ мы вычисляли в результате следующих преобразований. У детей контрольной группы измеряли значение АсАТ на первом году жизни в 0,5-2 мес. (до) и 6-9 мес. (после). Для определения максимально нормального уровня АсАТ провели следующие вычисления.

Шаг первый. Определили сумму среднего значения АсАТ (М) и его стандартного отклонения (σ) у детей контрольной группы:

До 39,29+16,62=55,91 ед/л

После 32,24+10,31=42,55 ед/л

Шаг второй. Вычислили 75%-уровень межквартильного интервала для показателя АсАТ:

До 49,00 ед/л

После 38,40 ед/л

Шаг третий. Определили сумму среднего значения (М) и 95%ДИ

До 39,29+3,62=42,91 ед/л

После 32,24+2,25=34,49 ед/л

Шаг четвертый. Верхний нормальный уровень АсАТ был определён как среднее значение от суммы показателей

$$(55,91 + 42,55 + 49,00 + 38,40 + 42,91 + 34,49) : 6 = 43,88 \text{ ед/л.}$$

2.4. Клинико-морфологическая характеристика холестаза

В младенчестве клиническая картина холестаза на фоне гепатита новорождённых и билиарной атрезии (БА) очень похожа. Внепечёночная форма БА представляет собой воспалительный процесс, который приводит к фиброзной облитерации желчных путей, и является гетерогенным заболеванием [23; 181; 185; 219; 234; 248; 255; 257; 323]. Морфологическое состояние печени характеризуется неспецифическими гигантоклеточными

изменениями, выраженной дуктулярной пролиферацией. Со временем развивается дуктулопения с исходом в цирроз печени, зачастую у новорождённых и детей первого года жизни этот процесс значительно ускоряется, приводя к летальному исходу [23, 196]. Диагностическая точность важна, поскольку хирургическая коррекция БА должна выполняться как можно раньше: если в случае атрезии будет поставлен неверный диагноз, то заболевание может прогрессировать до стадии цирроза печени, а в ситуации с неонатальным гепатитом приведёт к ненужной лапаротомии и операции по Касаи [166; 171; 268].

Метод транскутанной билирубинометрии у новорождённых, рекомендованный к применению в амбулаторных условиях, позволяет оценить уровень общего билирубина не выше 260,0 мкмоль/л [189]. Педиатры склонны приписывать желтуху новорождённых к желтухе грудного вскармливания, которая проявляется неконъюгированной билирубинемией [182]. Младенцев, вскармливаемых грудью и имеющих ярко-выраженные признаки желтухи, рекомендуют повторно осмотреть на третьей неделе жизни и провести биохимический анализ крови с определением фракций билирубина [146; 181; 182; 219; 234; 257; 323]. При любом холестазах уровень прямого билирубина составляет более 20% от общего билирубина, клиническое обследование должно проходить поэтапно и без промедления для того, чтобы установить конкретную причину холестаза [23, 50, 95, 234]. Такие заболевания, как сепсис, гемолитическая болезнь новорожденных, галактоземия, врождённый гипотиреоз могут представлять потенциальную угрозу для здоровья и жизни младенцев, поэтому их следует исключать в первую очередь.

Ахолия, гипербилирубинемия и гиперхолестеринемия, трехкратное повышение уровня щелочной фосфатазы и высокая активность ГГТП, а также дальнейший рост показателей биохимических маркёров холестаза могут свидетельствовать в пользу формирования БА [89; 158; 181; 185; 207; 219; 257; 316; 323; 330]. Отсутствие ахолии не позволяет отвергать вероятность поражения и гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков [24, 241]. Непременным условием является проведение дифференциальной диагностики между БА и инфекционными поражениями гепатобилиарной системы. В большинстве случаев неонатальный гепатит и БА являются результатом воздействия факторов внешней среды, часто инфекционных, в период нормального внутриутробного созревания плода или вскоре после рождения ребёнка [23; 39; 89; 152; 158; 209; 214; 248; 251; 253; 255; 296; 323]. Доля инфекционных факторов, принимающих участие в формировании патологии ГБС, составляет от 20,0% до 45,1% [155; 207; 257].

Существуют гепатиты, сочетающиеся с синдромом холестаза, при которых гистологические изменения в печени сопровождаются гигантоклеточной пролиферацией гепатоцитов и гипоплазией желчных протоков, а заболевание дебютирует как идиопатический неонатальный гепатит. По мере прогрессирования болезни желчные протоки исчезают,

развивается картина билиарного цирроза. Сочетание холестатического гепатита с ВПС, патологией ЦНС, нейросенсорной тугоухостью, врождённой катарактой и ростом титра антител к вирусу краснухи, цитомегаловирусу либо вирусу Эпштейна-Барр, могут указывать на наличие возбудителя, инициирующего данные проявления [158; 168; 274]. Есть мнение, что так называемый идиопатический неонатальный гепатит является неправильным по умолчанию, т.к. эти пациенты имеют не гепатит, а у них развивается внутрипеченочный холестаз [182]. В поисках ведущих механизмов данного явления было обнаружено около 20 признанных нарушений синтеза желчных кислот или дефекты транспортных белков, которые в свою очередь могут привести к изменению желчеобразования. В настоящее время существует лишь несколько центров, способных сделать точную молекулярную диагностику. Авторы считают, что с этой точки зрения сложно представить статистические данные о распространенности врождённых нарушений синтеза и транспорта желчных кислот. Захват из крови и перенос их через синусоидальную мембрану гепатоцитов происходит активно, при этом используются следующие виды рецепторов: натрий-таурохолатный переносчик (НТП) и транспортёры органических анионов (ТОА) [158; 323]. Эти рецепторы также несут ответственность за перенос через гепатоцеллюлярную мембрану других анионов, таких как лекарственные препараты и токсины. Секреция холатов в желчные протоки включает насос экспорта желчных кислот, белки множественной лекарственной устойчивости и насос экспорта фосфолипидов, расположенные в канальцевой мембране. Генетические дефекты при идиопатическом неонатальном гепатите могут влиять на синтез желчных кислот из холестерина либо препятствовать их транспорту в желчные канальцы. Клиническими маркерами вышеописанных нарушений становятся проявления желтухи и гипербилирубинемия, а также синдром холестаза.

Холангиоциты, являясь эпителиальными клетками системы желчных протоков, реагируют на воздействие различных этиологических факторов через изменение их пролиферативной активности и формирование фиброза. Так, при экспериментальном моделировании внепеченочной обструкции желчных протоков, вызванной перевязкой общего желчного протока, холангиоциты усиливают процесс активации и пролиферации соседних клеток по механизму аутокринной и нейроэндокринной регуляции. В свою очередь, пролиферативный ответ приводит к отложению внеклеточного матрикса, а затем к прогрессированию фиброза печени [61; 180; 196; 240; 250; 260; 293]. Для атрезии характерны процессы пролиферации протоков портальной зоны и фиброза по билиарному типу [171; 181]. Относительное же уменьшение числа желчных протоков в портальной зоне подтверждает наличие внутрипечёночного холестаза, но дуктулопатия не является её постоянным признаком. Были проанализированы 55 случаев неонатального холестаза в образцах гепатобиопсии [241]. Авторы утверждают, что дуктулярная

пролиферация, наличие желчных пробок в протоках и портальный фиброз являются наиболее достоверными признаками БА. Проплиферация желчных протоков признана самым важным признаком для дифференциации билиарной атрезии и неонатального гепатита. Мальформация дуктулярной пластины наблюдалась лишь в 17,9% случаев БА. Чувствительность и специфичность чрескожной биопсии печени для диагностики БА составила 88,2%.

Представляют интерес исследования, проведённые под руководством Дегтяревой А.В. у 30 младенцев в возрасте от 26 до 102 дней жизни [87]. Авторы констатируют, что накопление желчи в гепатоцитах характерно для всех случаев внепеченочной атрезии, а степень выраженности холестаза имеет прямую связь с возрастом пациентов. В материалах гепатобиоптатов они наблюдали клеточные инфильтраты портальных трактов, явления перипортального воспаления и очаговые некрозы гепатоцитов. У всех больных была выявлена пролиферация желчных протоков, а пролиферирующие дуктуллы выходили за пределы пограничной пластинки, формируя порто-портальные септы. Степень фиброза коррелировала с возрастом пациентов. У двух младенцев был диагностирован цирроз печени (6,7%). На основании клинико-лабораторных показателей нельзя определить, какие маркёры отражают степень морфологических нарушений при БА. Исследователи утверждают, что анализ клинико-морфологических взаимосвязей позволил выявить диагностическую ценность показателя ГТПП: при уровне менее десяти норм с высокой долей вероятности можно говорить о выраженной стадии фиброза F3-F4 по шкале Desmet. В качестве иллюстрации авторы приводят описание гибели новорождённого ребёнка в возрасте одного дня жизни, у которого на фоне множественных пороков развития диагностировали отсутствие желчного пузыря, а в образовании, расположенном на месте желчного пузыря, обнаружили узкий ход, выстланный высоким цилиндрическим эпителием. При вирусологическом исследовании тканей мозга, печени и сердца были выявлены маркёры цитомегаловируса, аденовируса, вирусов Коксаки А и простого герпеса.

Интересным наблюдением поделились авторы, проводившие электронно-микроскопическое исследование гепатобиоптатов у 19 детей первого года жизни, которым диагностировали неонатальный гепатит и БА [225]. У восьми младенцев с гепатитом в возрасте 35-60 дней жизни были обнаружены следующие ультраструктурные нарушения: гигантоклеточная трансформация гепатоцитов с зонами расширенной эндоплазматической сети, некроз эпителия желчных протоков, неповреждённые микроворсинки желчных канальцев. Авторы пришли к заключению, что данные изменения характерны для неонатального гепатита, когда поражение клеток печени является первичным по отношению к желчным протокам. Напротив, в 11 случаях БА, диагностированной в возрасте 27-130 дней жизни, выявили холестаз гепатоцитов с множеством лизосом, в желчных канальцах определяли потерю

микроворсин, обнаруживали холангиоциты с содержанием желчного пигмента и околопроточный воспалительный фиброз. Такие структурные нарушения авторы отнесли к проявлениям БА, а поражение желчных протоков признали первичным по отношению к паренхиматозным клеткам печени.

Резидентные макрофаги или клетки Купфера играют ключевую роль в процессе формирования воспалительной реакции и холестаза в условиях бактериальной инфекции либо при повреждении печени ксенобиотиками [161]. Известно, что купферовские клетки находятся в синусоидах, выполняют функцию фагоцитоза и инактивации эндотоксинов бактерий, поступающих в печень по системе воротной вены. Фагоцитоз сопровождается активацией купферовских клеток с последующим переходом их в примированное состояние, усиливается выброс медиаторов воспаления: $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, $\text{TGF-}\beta$, а также простагландинов и лейкотриенов. Купферовские клетки вырабатывают также активные формы кислорода и активные формы азота. Под влиянием $\text{TNF-}\alpha$ и IL6 они стимулируют пролиферативную активность гепатоцитов и угнетают апоптоз. Лейкотриены C_4 и D_4 могут препятствовать гибели гепатоцитов по механизму апоптоза, но стимулировать некроз клеток печени. В свою очередь, цитокины воспаления $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL1}\beta$ приводят к угнетению захвата желчных кислот гепатоцитами и торможению их секреции в желчные каналы, отчего преимущественно развивается внутриклеточный холестаз [89].

У новорождённых и детей первого года жизни при гепатите или бактериальном сепсисе понижающая регуляция рецепторов НТП и ТОА приводит к снижению процессов желчеобразования и холестазу в ассоциации с синдромом цитолиза. Активированные клетки Купфера оказывают паракринное действие на гепатоциты. В настоящее время рассматривают четыре типа межклеточного влияния купферовских клеток (КК) на гепатоциты: прямое «КК — гепатоцит», опосредованное «КК — клетка ИТО — гепатоцит» и «КК — гепатоцит — гепатоцит» либо по принципу конкурирования за активные формы кислорода, либо через избирательное действие на метаболизм ионов Ca^{2+} в митохондриях печени. Результатом таких регуляторных воздействий являются локальные эффекты активированных клеток Купфера: стимуляция глюконеогенеза и усиление продукции глюкозы, повышение пролиферации и угнетение апоптоза гепатоцитов [161].

Резюмируя вышеизложенные факты и анализируя результаты предшествующих исследований, следует признать, что в настоящее время педиатры не располагают четко обоснованной программой определения совокупности информативных клинико-анамнестических, лабораторных и морфологических признаков, позволяющих с высокой степенью достоверности прогнозировать реализацию перинатального контакта у детей первого года жизни с формированием патологии гепатобилиарной системы. Продолжается поиск неинвазивных тестов для диагностики тяжести структурных

повреждений печени у младенцев с трансформацией заболевания в цирроз печени. Малоизученными остаются вопросы идентификации антигенов возбудителей TORCH-инфекций, белков апоптоза при ИГХ-исследовании гепатобиоптатов.

2.5. Сравнительный анализ клинико-морфологических данных у младенцев с гепатитами

Клинико-морфологические исследования и сопоставления проводили у 55 детей группы сравнения. Пункционную биопсию печени сделали 15 младенцам с криптогенными гепатитами (КГ) — группа 0; 15 детям с врождёнными вирусными гепатитами (ВГ) — группа 2; 25 больным герпесвирусными гепатитами (ГГ) — группа 3. Мальчиков наблюдали соответственно в 66,7% (10 из 15), 46,7% (7 из 15) и 56,0% (14 из 25) случаев, в сравнении с группой контроля 55,6% (45 из 81), $p > 0,05$. Возраст в момент проведения биопсии печени в группе 0 составил 4,1 (95%ДИ:2,6-5,5) и в группе 3 — 5,1 (3,3;6,9) месяца, в сравнении с группой 2 — 13,3 (10,6;16,0) месяцев ($p < 0,000$). У детей с КГ и ГГ отмечали синдром желтухи и холестаза в сравнении с ВГ, при которых наблюдали атипичный вариант дебюта болезни (рис. 5).

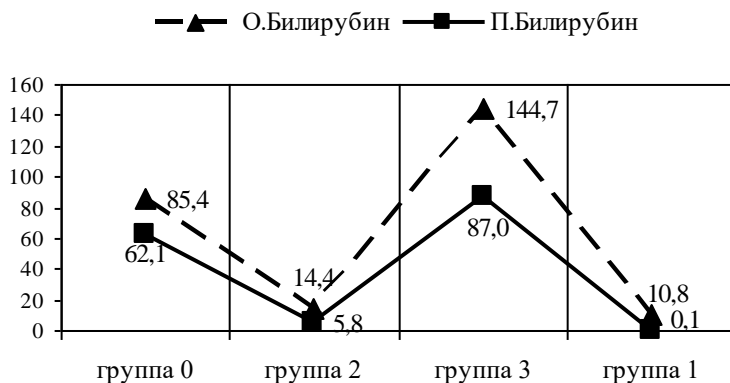


Рис. 5. Гипербилирубинемия у детей с криптогенными и герпесвирусными гепатитами, мкмоль/л

Повышение уровня общего билирубина происходило в группе 0 до 85,4 (95%ДИ:48,2-122,7), в группе 3 — 144,7 (100,1;189,3) мкмоль/л. Показатель прямого билирубина превышал 60,0% от уровня общего билирубина, достигая 62,1 (95%ДИ:31,8-92,3) и 87,0 (57,5;116,6) мкмоль/л, $p < 0,001$. Биохимические маркёры холестаза проявились нарастанием уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в группе 0 до 602,4 (95%ДИ:365,2-839,5) и группе 3 — 597,1 (458,6;735,7)

ед/л, в сравнении с группой 2 — 303,2 (217,3;389,0), где $p_{0-2}=0,014$ и $p_{3-2}=0,002$. Показатель ГТП повышался при КГ до 366,1 (95%ДИ:142,4-589,7) и ГГ — 361,0 (195,5;526,5) ед/л, $p<0,000$ (рис. 6).

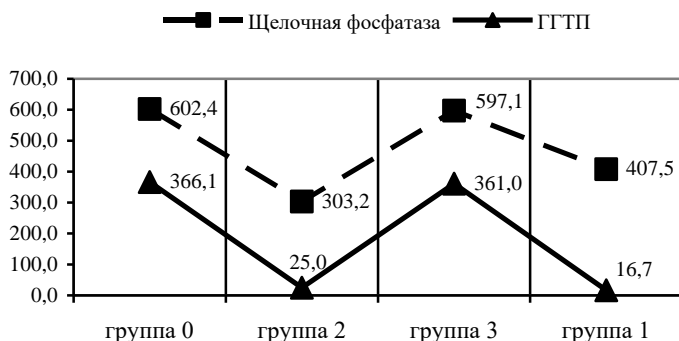


Рис. 6. Биохимические маркеры холестаза, ед/л

Ахолию наблюдали в 40,0% (6 из 15) случаев КГ, при ГГ — 52,0% (13 из 25), при ВГ ее не отмечали; $p<0,005$. Синдром цитолиза проявился гиперферментемией (рис. 7).

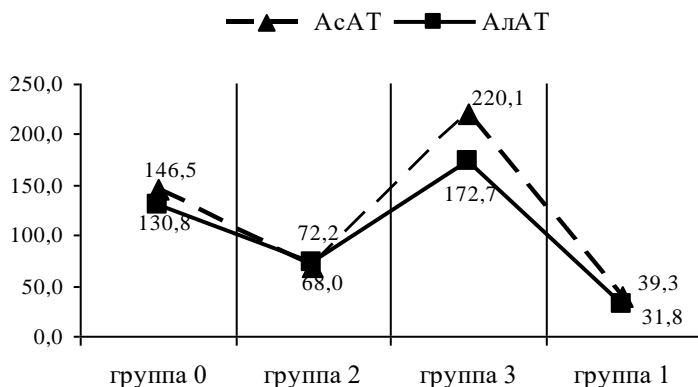


Рис. 7. Показатели трансаминаз в сравниваемых группах, ед/л

Дебютный показатель АсАТ составил в группе 0 — 146,5 (95%ДИ:108,7-184,3) ед/л, группе 2 — 68,0 (56,2;79,8) ед/л, группе 3 — 220,1 (173,2;266,9) ед/л, в тот же период времени уровень АлАТ достигал соответственно 130,8 (95%ДИ:93,7-167,9), 72,2 (47,1;97,2) и 172,7 (134,3;211,0) ед/л в сравнении с

показателями группы контроля, где значение АсАТ не превышало 39,3 (95%ДИ:35,7-42,91) и АлАТ 31,8 (28,7; 34,8) ед/л, $p<0,000$. Индекс APRI был достоверно выше в группе 3 — 2,20 (95%ДИ:1,43-2,97) в сравнении с показателями группы 0 — 1,07 (0,67;1,47), $p=0,032$, группы 2 — 0,47 (0,40;0,55), $p=0,002$ и группы контроля — 0,26 (0,22;0,31); $p<0,001$.

По данным объективного осмотра регистрировали увеличение размеров печени ниже реберной дуги: правой доли (ПД) — в группе КГ до 4,0 (95%ДИ:3,2-4,8), при ВГ — 2,4 (2,1;2,6), при ГГ — 4,4 (3,5;5,2) см.; левой доли (ЛД) — при КГ до 4,8 (95%ДИ:3,9-5,7), при ВГ — 2,9 (2,6;3,2), при ГГ — 5,4 (4,5;6,4) см. в сравнении с параметрами детей из группы 1 и 4, где $p<0,000$. При осмотре пациентов отмечали увеличение размеров селезёнки ниже левого подреберья: при ГГ 2,7 (95%ДИ:2,0-3,4) в сравнении с данными здоровых детей 0,1 (0,1;0,2) и ВГ 0,7 (0,3;1,2) см., $p<0,000$; при КГ — 1,8 (1,1;2,5) см., $p=0,045$ (рис. 8).

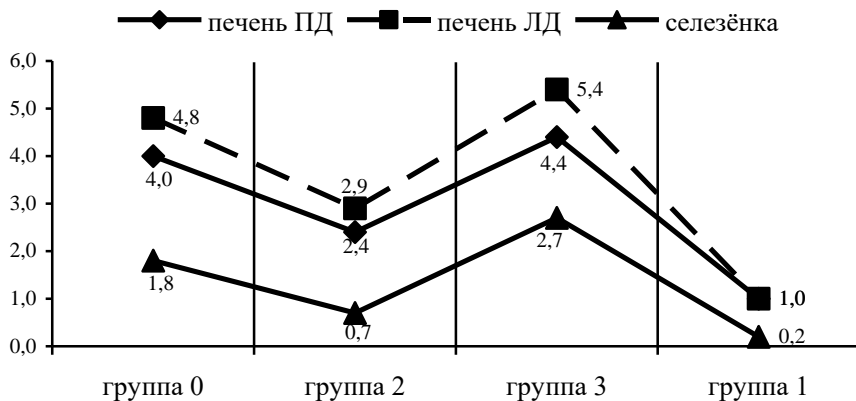


Рис. 8. Размеры печени и селезёнки ниже ребёрной дуги, см

Гепатолиенальный синдром был подтверждён данными УЗИ органов брюшной полости, результатами скинтиграфии печени (рис. 9). Печень при УЗ-обследовании была увеличена у 84,6% детей группы 0, в группе 2 — у 90,9%, в группе 3 — 94,4% ($p>0,05$). Увеличение размеров селезёнки наблюдали у 54,5% больных ВГ и 77,8% детей ГГ, в сравнении с КГ — 15,4% ($p_{0-2}=0,022$ и $p_{0-3}<0,000$).

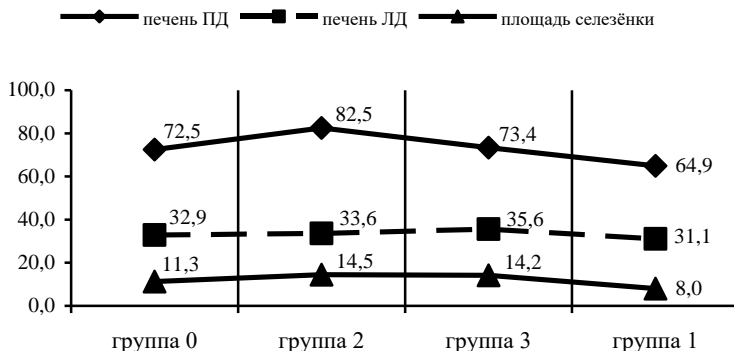


Рис. 9. Размеры печени (мм.) и селезёнки (мм²) при УЗ-исследовании

При УЗ-исследовании желчный пузырь визуализировали практически у всех детей. Диффузные изменения почек были описаны в 26,7% (4 из 15) случаев КГ, при ГГ — 48,0% (12 из 25), при ВГ подобные изменения не выявляли, где $p_{2-0}=0,019$ и $p_{2-3}=0,001$. Показатели скintiграфии печени, проведённые у детей с гепатитами, представлены в таблице 6. Были выявлены диффузные изменения и увеличение размеров печени, снижение функции РЭС ($p>0,05$). Увеличение размеров селезёнки отмечали чаще при ВГ и ГГ ($p_{0-2}=0,022$; $p_{0-3}<0,000$). Повышение РФП в селезёнке достоверно чаще наблюдали у 41,2% (7 из 17) больных ГГ ($p=0,041$).

Большой интерес вызывают результаты гистологического, морфометрического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования материалов биопсии печени. В гепатобиоптатах больных всех групп были выявлены признаки интерстициального воспаления, некроза и апоптоза гепатоцитов, нарушения долькового строения и развития фиброза. Для детального анализа морфологических признаков проводилась их морфометрическая полуколичественная оценка в баллах: степень нарушения долькового строения в интервале от 1 до 4 баллов, степень выраженности инфильтрации 1-3 б., степень некробиотических изменений 1-3 б.

В представленных группах отмечали следующие особенности гистологической картины. Воспалительная инфильтрация портальной стромы была выявлена у группы 0 — 86,7% исследований, в группе 2 — 93,3%, в группе 3 — 92,0% ($p>0,05$). Инфильтрация внутريدольковой стромы была достоверно меньше в группе ВГ — 73,3% (11 из 15), где $p=0,032$, а степень выраженности инфильтрации была самой высокой в группе ГГ 2,0 (95%ДИ:1,7-2,3) в сравнении с КГ 1,6 (1,3;1,9) и ВГ 1,6 (1,2;2,0) балла ($p_{0-3}=0,040$; $p_{2-3}=0,048$). Клеточный состав воспалительного инфильтрата выглядел следующим образом (рис. 11).

Таблица 6

**Данные статической и динамической скинтиграфии печени
у детей раннего возраста, больных гепатитами**

Признаки	Группа 0 n/N	Группа 2 n/N	Группа 3 n/N	P₀₋₂	P₀₋₃	P₂₋₃
Печень увеличена, %	84,6 11/13	90,9 10/11	94,4 17/18	-	-	-
Селезёнка увеличена, %	15,4 2/13	54,5 6/11	77,8 14/18	0,022	0,000	-
Край печени ровный, %	84,6 11/13	72,7 8/11	88,9 16/18	-	-	-
Контур печени чёткий, %	92,3 12/13	72,7 8/11	94,4 17/18	-	-	-
Распределение РФП в печени равномерное, %	46,2 6/13	45,5 5/11	50,0 9/18	-	-	-
Повышение РФП в селезёнке, %	7,7 1/13	9,1 1/11	41,2 7/17	-	0,041	-
Очищение крови замедлено, %	69,2 9/13	45,5 5/11	66,7 12/18	-	-	-
Диффузные изменения в печени, %	76,9 10/13	90,9 10/11	88,9 16/18	-	-	-
Функция РЭС снижена, %	92,3 12/13	81,8 9/11	76,5 13/17	-	-	-
Признаки атрезии желчных путей, %	18,2 2/11	0,0 0/11	22,2 4/18	-	-	-

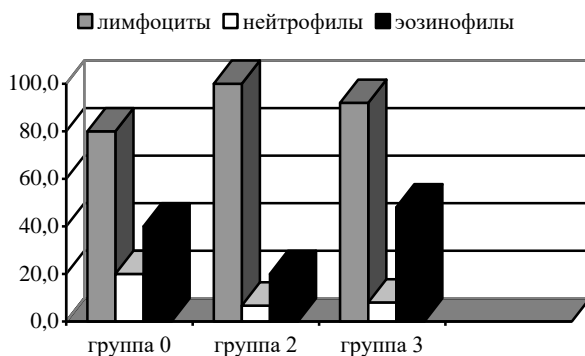


Рис. 11. Клеточный состав воспалительного инфильтрата, %

Лимфоциты присутствовали в 80,0% (12 из 15) биоптатов КГ, ВГ — 100,0% (15 из 15), ГГ 92,0% (23 из 25), где $p > 0,05$. Нейтрофилы обнаружены в 20,0% (3 из 15) случаев КГ, при ВГ — 6,7% (1 из 15), ГГ — 8,0% (2 из 25), где $p > 0,05$. Эозинофилы выявлены у 40,0% (6 из 15), 20,0% (3 из 15) и 48,0% (12 из 25) обследованных, где $p > 0,05$. Некробиотические изменения паренхимы печени наблюдали в группах КГ — 80,0% случаев (12 из 15), ВГ — 73,3% (11 из 15), ГГ — 84,0% (21 из 25), где $p > 0,05$ (рис. 12, 13).

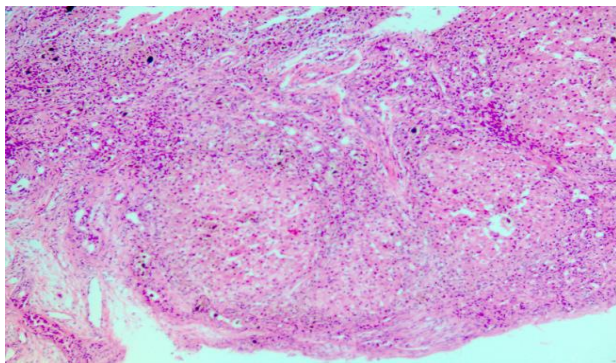


Рис. 12. Больной 3,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и септ, перипортальные и перисептальные некрозы гепатоцитов, холестаз. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.×100

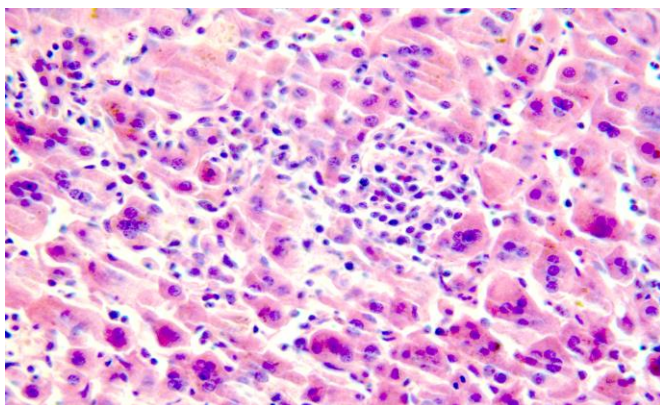


Рис. 13. Больной 3,5 мес. Хронический CMV-гепатит.

Внутридольковые очаговые некрозы гепатоцитов, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, апоптоз. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.×400

Степень некробиоза была выше у больных ГГ — 1,6 (95%ДИ:1,2-2,0) в сравнении с КГ — 1,2 (0,8;1,6) и ВГ — 0,9 (0,6;1,3), $p_{2-3}=0,012$ (рис. 14). Индекс гистологической активности (ИГА) или воспаление оценивали по Knodell в баллах: минимальный — 0-3, слабовыраженный — 4-8, умеренный — 9-12, высокий — 13-18. Активность воспаления была выше в группах 0 и 3: 7,5 (95%ДИ:5,5-8,8) и 7,0 (5,0;8,0) баллов против 4,0 (3,3;4,8) группы 2; $p<0,000$ (рис. 14).

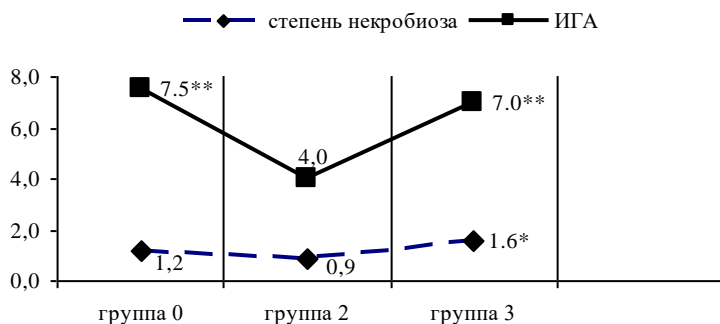


Рис. 14. Степень некробиоза и индекс гистологической активности в баллах (*, ** - критерий $p<0,05$)

Гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов наблюдали при КГ 60,0% (9 из 15) и ГГ 48,0% (12 из 25) в сравнении с ВГ 13,3% (2 из 15), где $p_{0-2}=0,007$ и $p_{3-2}=0,026$ (рис. 15).

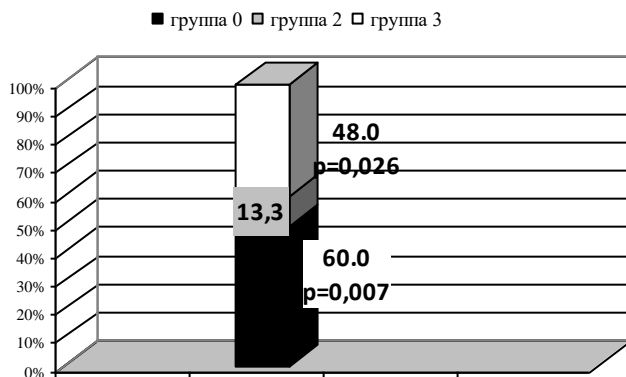


Рис. 15. Частота выявления гигантоклеточного метаморфоза гепатоцитов в группах сравнения, %

Гигантоклеточный гепатит представлен на рисунках 16 и 17.

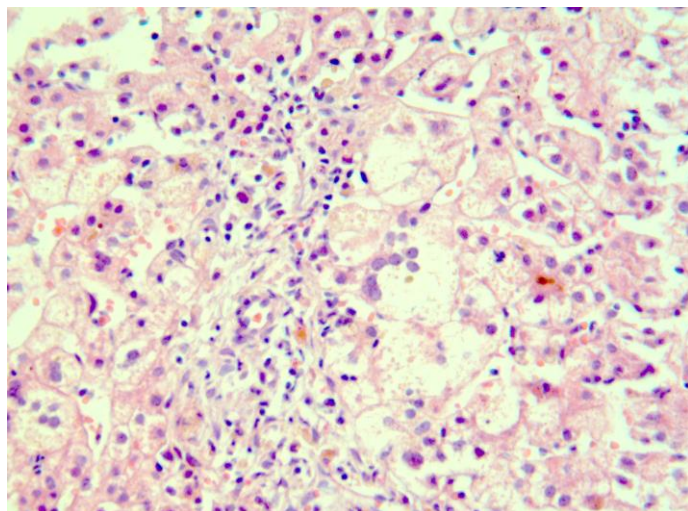


Рис. 16. Больная 2,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Лимфогистиоцитарная инфильтрация, гигантоклеточная трансформация
гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.×400

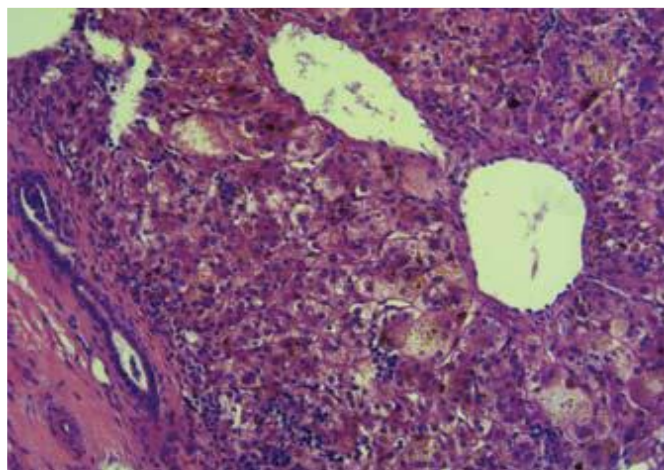


Рис. 17. Больной 3,5 мес. Врождённый гигантоклеточный CMV-гепатит.
Холестаз, междольковые желчные протоки в портальном тракте сохранены.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув.×200

Поражение междольковых желчных протоков выявили в группе 0 у 26,7% (4 из 15), группе 2 — 13,3% (2 из 15), группе 3 — 48,0% (12 из 25) детей, $p_{2-3}=0,026$, т.о. при ГГ достоверно чаще обнаруживали вовлечение междольковых желчных протоков в воспалительный процесс (рис. 18). При этом, признаки дуктулопении часто отмечали у детей, страдающих ГГ 44,0% (11 из 25), где $p_{2-3}=0,046$. При КГ — 26,7% (4 из 15) и ВГ — 13,3% (2 из 15) были единичные проявления дуктулопении. Пролиферацию желчных протоков наблюдали у больных КГ в 46,7% (7 из 15), при ВГ — 20,0% (3 из 15) и ГГ — 40,0% (10 из 25) случаев, где $p>0,05$.

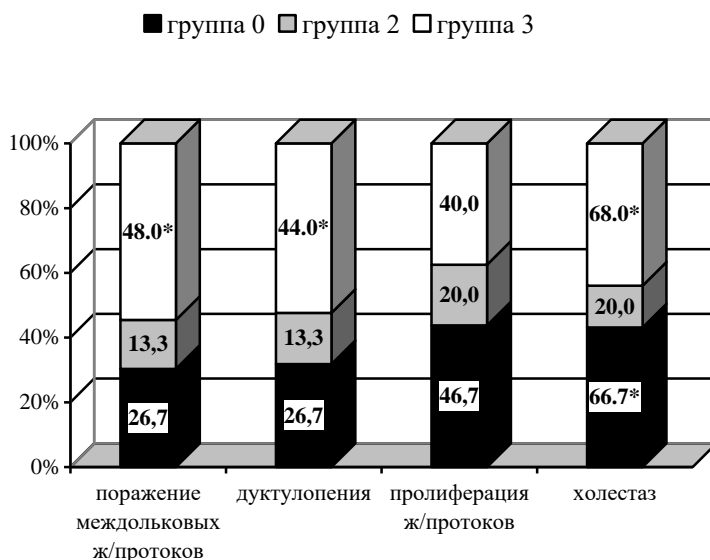


Рис. 18. Морфологические признаки поражения билиарной системы, %
(* - критерий $p<0,05$)

Морфологические признаки холестаза выявляли достоверно часто при КГ у 66,7% (10 из 15) и ГГ — 68,0% (17 из 25) детей в сравнении с ВГ — 20,0% (3 из 15), где $p=0,009$ и $p=0,003$ (рис. 19, 20). Перидуктальный склероз наблюдали в группе 0 — 53,3% (8 из 15), при ВГ — 20,0% (3 из 15) и ГГ — 36,0% (9 из 25) случаев, где $p>0,05$. Первичный склерозирующий холангит был описан по одному случаю в группах 0 и 3.

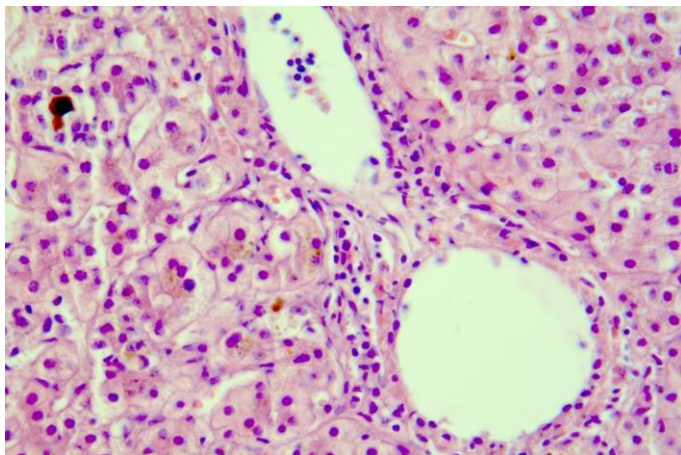


Рис. 19. Больной 11,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Холестаз, в портальном тракте дуктулопения, перипортальные гепатоциты формируют железистоподобные структуры. Окраска гематоксилин и эозин.
Ув.×400

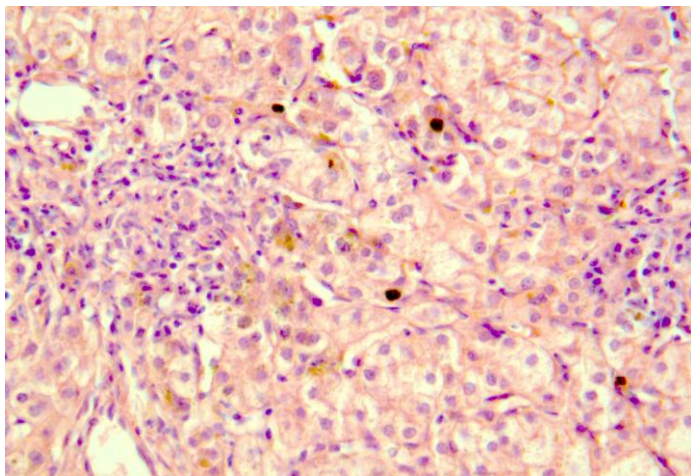


Рис. 20. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Лейкоцитарная инфильтрация портальной стромы, деструкция междольковых желчных протоков, холестаз. Окраска гематоксилин и эозин.
Ув.×400

Пигментный гепатоз отмечали у 60,0% (9 из 15) больных группы 0 и 52,0% (13 из 25) группы 3 в сравнении с группой 2 — 6,7% (1 из 15), где $p_{0-2}=0,001$ и $p_{3-2}=0,003$ (рис. 21).

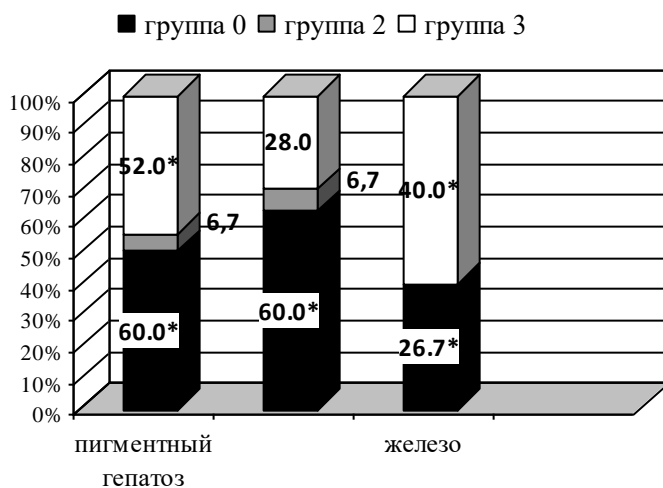


Рис. 21. Частота выявления пигментного гепатоза, накопление липофусцина и железа, % (* - критерий $p<0,05$)

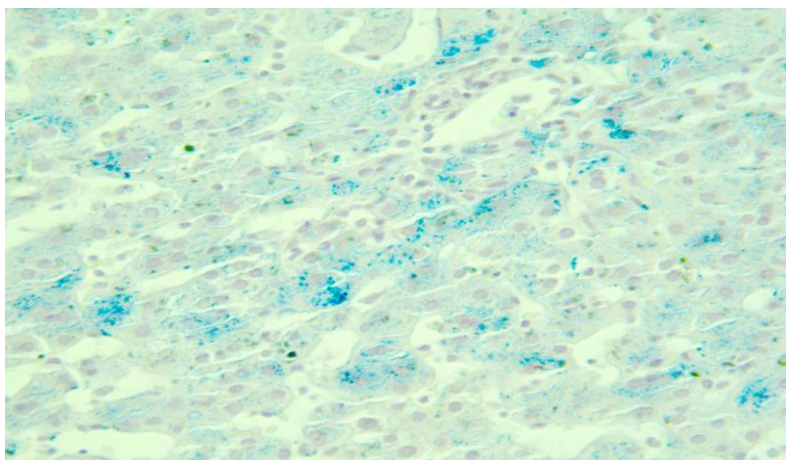


Рис. 22. Больной 3,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Включения гемосидерина в цитоплазме гепатоцитов и макрофагов.
Реакция Перлса. Ув.×400

Накопление железа в гепатоцитах и макрофагах печени происходило преимущественно при ГГ 40,0% (10 из 25) и КГ 26,7% (4 из 15) в сравнении с ВГ, где $p_{3-2}=0,004$ и $p_{0-2}=0,032$ (рис. 22). Накопление липофусцина в паренхиме печени преобладало при КГ в 60,0% (9 из 15) случаев, где $p_{0-2}=0,001$ и $p_{0-3}=0,047$ (рис. 23).

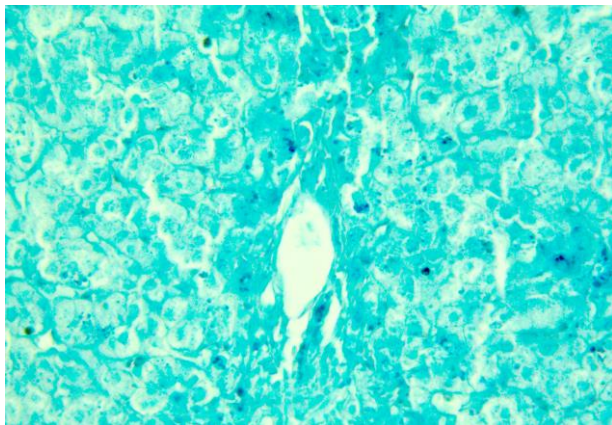


Рис. 23. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Включения липофусцина в цитоплазме гепатоцитов. Реакция Шморля. Ув.×400

Нарушения долькового строения печени легкой степени достоверно чаще выявляли в группе 2 у 80,0% (12 из 15) пациентов ($p_{0-2}=0,025$; $p_{2-3}=0,000$). Преимущественно умеренная степень нарушения долькового строения печени была установлена у детей с КГ и ГГ, она составила соответственно 2,0 (1,0;2,0) и 2,0 (2,0;3,0) балла в сравнении с ВГ 1,0 (1,0;1,0), где $p_{0-2}=0,008$ и $p_{2-3}=0,000$. У больных ВГС и ВГВ не зарегистрирован ни один случай тяжелого нарушения долькового строения печени, что отличает их от группы пациентов, страдающих КГ и ГГ. Гистологический индекс склероза (ГИС) или фиброз оценивали по шкале Desmet: 0 ст. (F0) — фиброза нет, 1 ст. (F1) — слабый, 2 ст. (F2) — умеренный, 3 ст. (F3) — тяжелый, 4 ст. (F4) — цирроз печени. Слабый фиброз достоверно чаще выявляли при ВГ в 66,7% (10 из 15) случаев, чем при КГ 33,3% (5 из 15) и ГГ 32,0 (8 из 25), где $p=0,023$ (рис. 24).

Фиброз был выраженным при КГ 2,0 (1,0;3,0) и ГГ 3,0 (1,0;3,0) в сравнении с ВГ 1,0 (1,0;2,0) степени, где $p_{0-2}=0,003$ и $p_{3-2}=0,004$. Тяжелый фиброз (F3) наблюдали достоверно чаще при КГ 40,0% (6 из 15) и ГГ 48,0% (12 из 25) в сравнении с ВГ ($p_{0-2}=0,005$; $p_{3-2}=0,002$). Цирроз печени (F4) на первом году жизни по материалам гепатобиопсии был выявлен при КГ — 1 случай из 15, при ГГ — 2 из 25 (рис. 25).

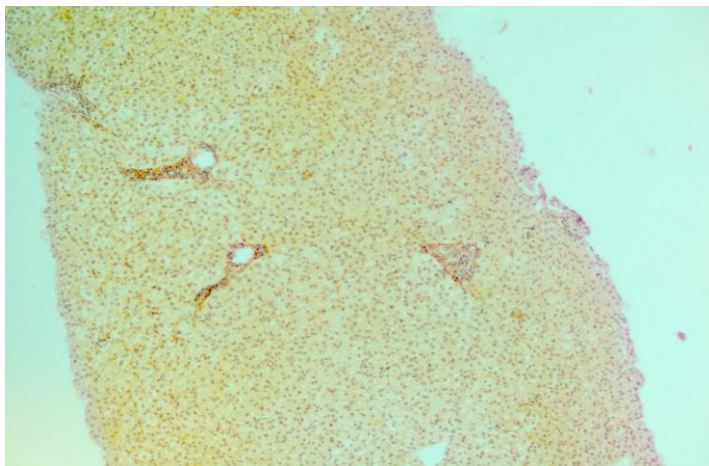


Рис. 24. Больная 12 мес. Хронический гепатит С минимальной активности.
Перипортальные септы. Окраска пикрофуксином
по Ван Гизону. Ув.×100

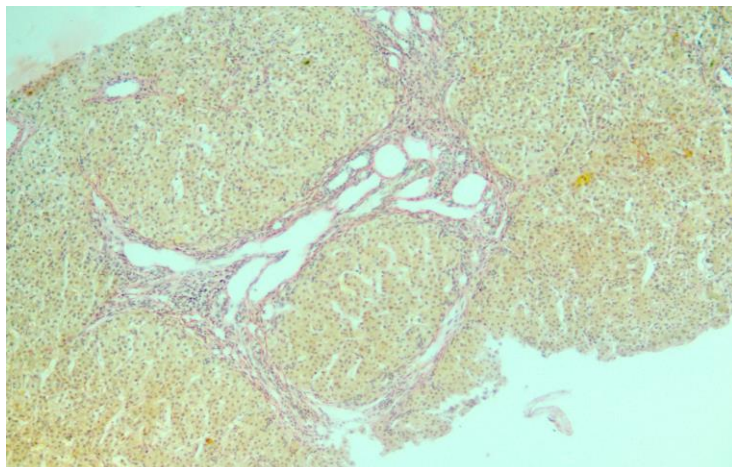


Рис. 25. Больной 11,5 мес. Мелкоузловой цирроз печени со стромальной активностью, «ложная» долька монолобулярного строения.
Желчные протоки в широкой септе. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.
Ув.×100

В совокупности умеренный фиброз (F1-F2) отмечали при ВГ — 100,0% случаев, соответственно при КГ — 53,3%, ГГ — 44,0%. Выраженный фиброз (F3-F4) наблюдали исключительно у пациентов группы 0 и группы 3, где $p_{0-2}=0,006$ и $p_{3-2}<0,000$ (рис. 26).

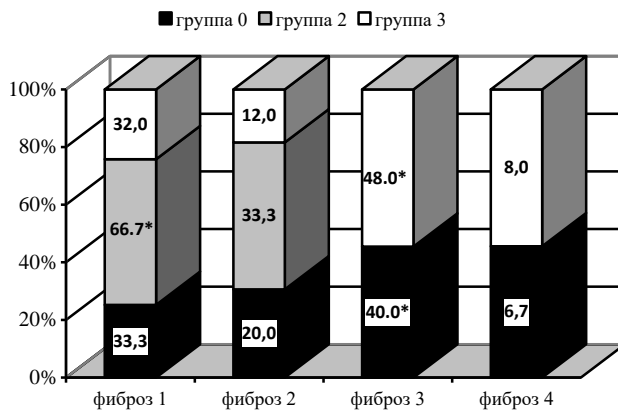


Рис. 26. Сравнительный анализ распределения фиброза в группах
(* - критерий $p<0,05$)

Признаки кистозного фиброза печени были описаны при ГГ у 24,0% (6 из 25) и КГ — 13,3% (2 из 15) больных, однако КФ не обнаруживали в группе ВГ ($p=0,040$).

2.6. Иммуногистохимический анализ материалов гепатобиопсии. Информативность клиничко-морфологических признаков

Материалы гепатобиоптатов были получены путём проведения чрезкожной пункционной биопсии печени у 55 детей в возрасте от трёх до четырнадцати месяцев жизни, проходивших обследование и лечение в отделении детей раннего возраста ГБУЗ СО ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга. Морфологическое исследование биоптатов печени проводили в лаборатории гистологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Для постановки ИГХ-анализа применяли универсальный иммунопероксидазный метод и полимерную систему детекции «Histofine». В исследовании использовали первичные антитела к белкам апоптоза p53, bcl-2 и антитела к белкам-антигенам возбудителей CMV-pp65, CMV-p52, HCV-NS3, HBsAg, EBV LMP1, Herpes Simplex Virus Type I et II. С целью исключения ложнонегативных и ложнопозитивных результатов, ИГХ-анализ проводили при постановке положительного и отрицательного контролей. Уровень оценки экспрессии

белков апоптоза соответствовал критериям низкой активности апоптоза (менее 10%), умеренной (10-50%), выраженной (51-80%) и высокой (более 80%) [301]. В печени детей раннего возраста, больных гепатитом, происходил апоптоз гепатоцитов (рис. 27).

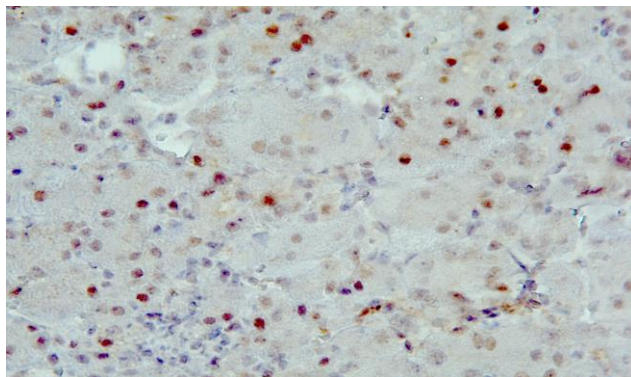


Рис. 27. Больной 3,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в ядрах гепатоцитов активатора апоптоза белка p53. Ув.×400

Белок апоптоза p53 был обнаружен в 58,3% случаев КГ (группа 0), 36,4% — ВГ (группа 2), 68,4% — ГГ (группа 3), где $p > 0,05$ (рис. 28). Индекс апоптоза белка p53 был достоверно выше в группе 0 — 4,08 (95%ДИ:1,09-7,07) и группе 3 — 7,67 (4,10;11,24) в сравнении с группой 2 — 0,53 (0,33;0,72), где $p_{0-2}=0,040$ и $p_{3-2}=0,011$. В наших исследованиях при КГ уровень экспрессии белка апоптоза p53 в гепатоцитах оценивали критерием умеренной (10-50%) или выраженной активности (51-80%), при ГГ — умеренной (10-50%), выраженной (51-80%) либо высокой (более 80%) активности. В то же время у детей с ВГ определяли низкую активность экспрессии белка p53 (менее 10%).

Известно, что процесс апоптоза подавляется с помощью белка bcl-2, частота обнаружения которого в гепатоцитах была высокой в группах КГ — 66,7%, ВГ — 81,8%, ГГ — 63,2%, где $p > 0,05$ (рис. 28). Во всех случаях гепатитов экспрессия белка bcl-2 проявлялась умеренной активностью от 10 до 50%. Однако при ГГ (группа 3) отмечалась тенденция к более выраженной активности белка bcl-2 более 50%, при КГ (группа 0) — низкому выражению его активности менее 10%, где $p > 0,05$ (рис. 29).

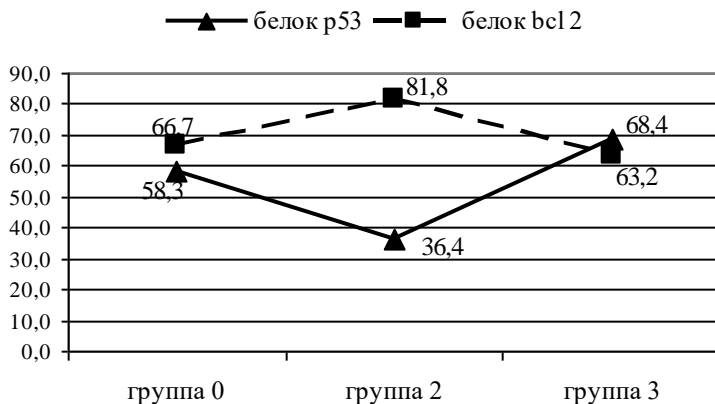


Рис. 28. Частота обнаружения маркёров апоптоза p53 и bcl-2 при гепатитах у детей раннего возраста, %

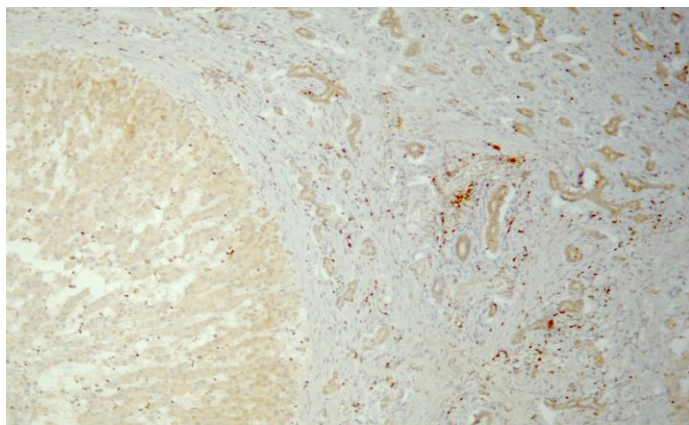


Рис. 29. Больной 22 мес. Цирроз печени. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов и билиарного эпителия ингибитора апоптоза белка bcl-2. Ув.×100 (аутопсия)

Результаты проведённого ИГХ-исследования гепатобиоптатов детей раннего возраста, страдающих гепатитом, позволяют предположить, что при поражении печени происходит дисбаланс процессов апоптоза, о чём свидетельствуют обнаруженные маркёры индукции (белок p53) либо ингибирования (белок bcl-2) апоптоза (рис. 30).

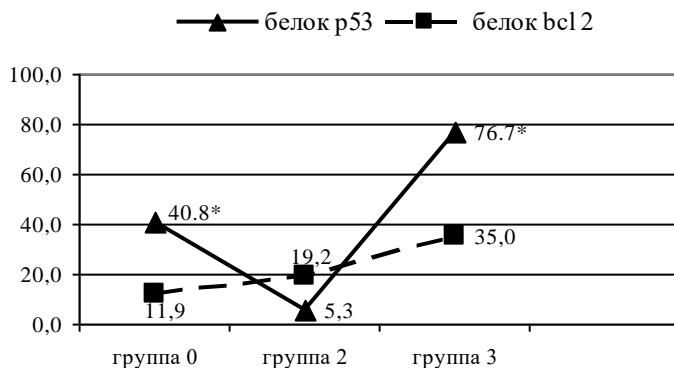


Рис. 30. Уровень активности белков индукции и ингибирования апоптоза при гепатитах у детей раннего возраста, % (* - критерий $p < 0,05$)

Методом ИГХ-анализа проводилась идентификация антигенов вирусов в цитоплазме и ядрах гепатоцитов. Ядерный антиген вируса гепатита В (HBcorAg) был выделен у двух (16,7%) пациентов ВГВ (рис. 31).

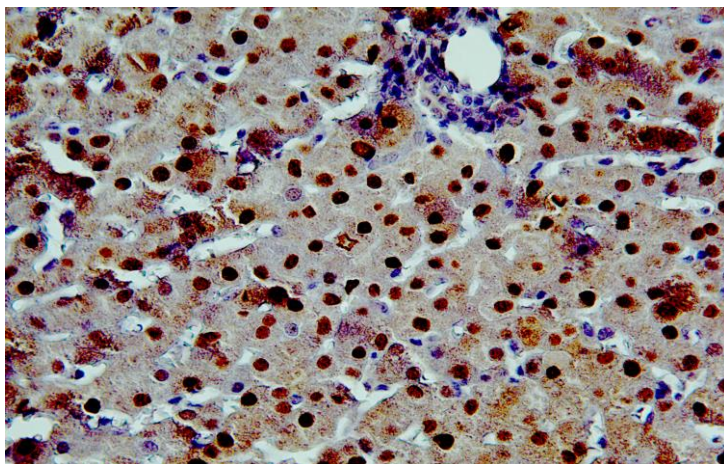


Рис. 31. Больной 13 мес. Врождённый гепатит В. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в ядрах гепатоцитов ядерного антигена HBV (HBcorAg). Ув.×400

Неструктурный белок вируса гепатита С (HCV NS3) — у семи (57,1%) больных ВГС (рис. 32).

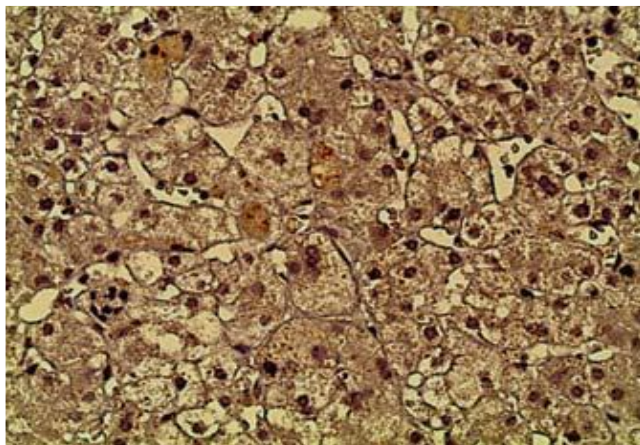


Рис. 32. Больной 5,5 мес. Врожденный гепатит С. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия белка HCV-NS3 в цитоплазме гепатоцитов. Ув.×400

В совокупности в группе 2 частота выявления маркеров ВГ методом ИГХ достигла 75,0% (9 из 12). Антиген CMVpp65 идентифицировали в 81,9% (18 из 22) случаев ГТ, достоверно чаще в сравнении с группой КГ 10,0% (1 из 15) и ВГ 0,0%, где $p>0,000$ (рис. 33).

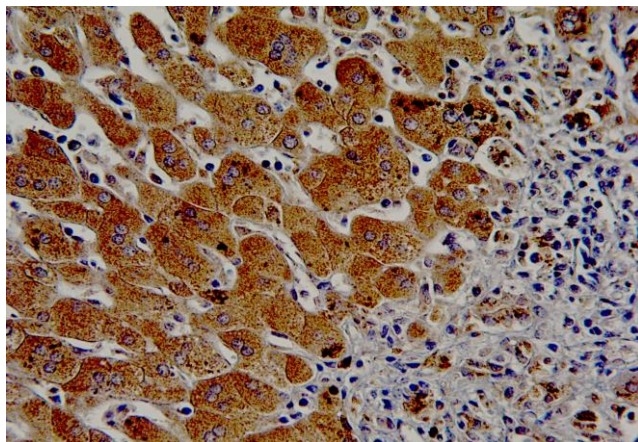


Рис. 33. Больной 3,5 мес. Врождённый CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов белка CMV pp65. Ув.×400

Степень экспрессии антигена CMV pp65 была высокой 1,2 балла ($p < 0,000$). Ядерный антиген цитомегаловируса выявляли в гепатоцитах с частотой 77,2% (17 из 22), где $p < 0,000$; степень экспрессии белка CMVp52 цитомегаловируса составила 1,18 балла, $p = 0,002$ (рис. 34).

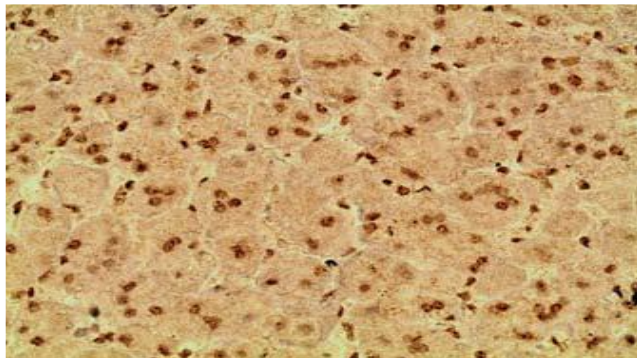


Рис. 34. Больной 3,5 мес. Врожденный CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия белка p52 цитомегаловируса в ядрах гепатоцитов, положительная реакция с антителами CMV-DDG 9/CCH 2. Ув. $\times 400$

Антигены герпеса 1 типа (HSV 1) в гепатобиоптатах не обнаружили, антиген герпеса 2 типа (HSV 2) определили у одного больного из группы ГГ. Антиген Эпштейн-Барр вируса (EBV LMP1) был выделен у трёх больных ГГ (13,6%), (рис 35).

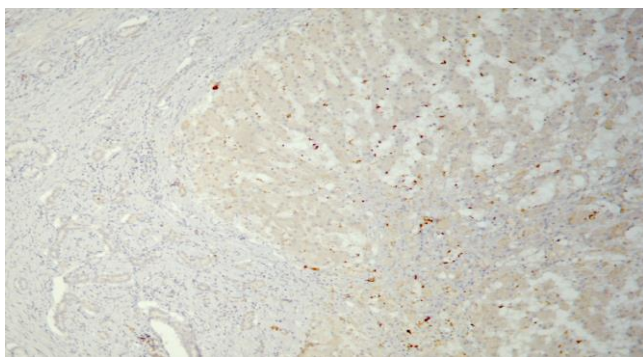


Рис. 35. Больной 22 мес. Врождённый гепатит. Цирроз печени. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов и эпителии междольковых желчных протоков антигена вируса Эпштейн-Барр — EBV LMP-1, положительная реакция с антителами CS1-4. Ув. $\times 100$ (аутопсия)

При выборе отличительных клинико-морфологических признаков, характерных для каждой нозологической формы гепатита у детей раннего возраста, и с целью выявления корреляционных связей был использован метод дискриминантного анализа.

Приоритетные признаки, определяющие клинико-морфологические
взаимосвязи в группе вирусных либо не вирусных гепатитов

Уровень значимости (p) отличий группы 2 (вирусных гепатитов) от групп 3-0 (не вирусных гепатитов) по совокупности клинико-морфологических признаков (X_i): Y_2 , Y_{17} , Y_{45} , Y_{46} , Y_{48} , Y_{57_1} , Y_{82_3} составил $p=0,0008$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам равны:

X_i	K_i	Признаки
Y_2	-0,06805	Степень нарушения долькового строения печени (балл)
Y_{17}	-0,72887	Признаки пигментного гепатоза
Y_{45}	0,66481	Увеличение правой доли печени (см)
Y_{46}	-0,66561	Увеличение левой доли печени (см)
Y_{48}	-0,30447	Ахолия
Y_{57_1}	-0,38487	Индекс APRI
Y_{82_3}	0,52835	Фиброз 3 степени (F3)

Коэффициенты решающего правила (A_i) прогноза исхода по расчётам составляют:

X_i	A_i
Y_2	-0,06994
Y_{17}	-1,57868
Y_{45}	0,38312
Y_{46}	-0,33328
Y_{48}	-0,68941
Y_{57_1}	-0,25418
Y_{82_3}	-1,21142

CONSTANT = 1,92037

Алгоритм идентификации рассчитываем по формуле:

$$D = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT} \quad (2),$$

где при $D > 0$ пациент принадлежит группе 2 (вирусных гепатитов), если $D < 0$ — к группе 3 или 0 (не вирусных гепатитов).

Чувствительность алгоритма либо вероятность правильной идентификации элементов группы 2 составляет 91,7%. Специфичность или вероятность правильной идентификации элементов групп 3-0 — 86,1%. Эффективность — 87,5%.

Определение совокупности приоритетных клинико-морфологических признаков, отличающих группы герпесвирусных и криптогенных гепатитов

Уровень значимости (p) отличий группы 3 (ГГ) от группы 0 (КГ) по совокупности клинико-морфологических признаков (X_i): Y_{18} , Y_{29_1} , Y_{30_1} , Y_{72} составил $p=0,0009$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам равны:

X_i	K_i	Признаки
Y_{18}	0,11496	Липофусцин в гепатоцитах
Y_{29_1}	0,67807	Антиген цитомегаловируса CMV pp65
Y_{30_1}	0,33087	Антиген цитомегаловируса CMV p52
Y_{72}	0,70978	Увеличение размеров селезёнки (сцинтиграфия печени)

Коэффициенты решающего правила (A_i) прогноза исхода по расчётам составляют:

X_i	A_i
Y_{18}	0,22786
Y_{29_1}	1,64603
Y_{30_1}	0,80320
Y_{72}	1,83574
CONSTANT	= -1,89123

Алгоритм идентификации рассчитываем по формуле (2), где при $D_3 < 0$ пациент принадлежит группе 0, иначе — группе 3. Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации элементов группы 0 составляет 88,9%. Специфичность или вероятность правильной идентификации элементов группы 3 — 93,3%. Эффективность — 91,7%.

Нами проведён дискриминантный анализ клинико-морфологических данных, который позволил выявить совокупность приоритетных признаков и установить корреляционные связи между ними при определении степени тяжести поражения печени у детей раннего возраста.

Определение степени тяжести поражения печени по совокупности приоритетных клинико-морфологических признаков

Вводная информация: у пациента N. фиброз печени определён как 1, 2 или 3 степени. Известны значения признаков:

Y_2	- степень нарушения долькового строения печени
Y_4	- инфильтрация внутридольковой стромы
Y_{10}	- степень некробиотических изменений
Y_{13}	- признаки дуктулопении
Y_{38}	- уровень АЛАТ
Y_{57_1}	- индекс APRI
Y_{62}	- размеры левой доли печени (ЛД) по УЗИ
Y_{81}	- индекс гистологической активности (ИГА)

Цель. Построить алгоритм распознавания степени тяжести гепатитов у детей раннего возраста по совокупности приоритетных клинико-морфологических признаков.

Задача решается в два шага.

Шаг первый: определяем принадлежность пациента к группе гепатитов 1 степени тяжести (Н1). Выбираем наиболее информативные показатели: Y2, Y4, Y10, Y13, Y57_1. Уровень существенных отличий составил $p=0,0001$.

Относительная информативность признаков по расчётам равняется:

Y2	-	0,67286
Y4	-	0,66164
Y10	-	-0,36713
Y13	-	0,57576
Y57_1	-	0,05750

Коэффициенты решающего правила распознавания тяжести гепатита составляют:

X_i	K_i
Y2	- 0,77325
Y4	- 2,11707
Y10	- -0,44621
Y13	- 1,33821
Y57_1	- 0,040711
CONSTANT	= -3,03803

Центры группирования равны значениям:

H1	-0,92014
H2+H3	0,78382

Алгоритм распознавания тяжести гепатита вычисляем по формуле:

$$D = \sum X_i \times K_i \quad (3),$$

где при $D < -0,28$ у пациента определён гепатит 1 степени тяжести (H1), при $D > 0,32$, у пациента гепатит 2 (H2) либо 3 (H3) степени тяжести.

Если $-0,28 < D < 0,32$, то пациент относится к группе риска перехода от H1 к более высокой степени тяжести.

Чувствительность распознавания 1 ст. тяжести составляет 95,6%. Специфичность определения 2-3 ст. тяжести — 92,6%. Эффективность распознавания 1 ст. тяжести — 94,0%.

Шаг второй: определяем принадлежность пациента к группе гепатитов 2 (H2) либо 3 степени тяжести (H3). Выбраны информативные показатели: Y2, Y10, Y57_1, Y38, Y62, Y81. Уровень существенных отличий составил $p=0,020$.

Относительная информативность признаков по расчётам составляет:

Y2	-	0,41969
Y10	-	0,36489

Y57_1	-	-0,11173
Y38	-	0,11754
Y62	-	0,48735
Y81	-	0,75373

Коэффициенты решающего правила при определении степени тяжести гепатита равны:

Y2	-	0,45120
Y10	-	0,46420
Y57_1	-	-0,05991
Y38	-	0,00140
Y62	-	0,09764
Y81	-	0,35860
CONSTANT	=	-7,7718

Центры группирования имеют значения:

H2	-1,52179
H3	0,86960

Алгоритм распознавания тяжести поражения печени вычисляем по формуле (3): при $D < -0,57$ — у пациента определяют гепатит 2 степени тяжести (H2); при $D > 0$ — у пациента диагностируют гепатит 3 степени тяжести (H3). Если $-0,57 < D < 0$ — пациента определяют к группе риска перехода от H2 к H3 степени тяжести гепатита.

Чувствительность распознавания 2 ст. тяжести у пациентов составляет 100,0%. Специфичность определения 3 ст. тяжести равна 90,0%. Эффективность распознавания тяжести поражения печени по совокупности клинико-морфологических признаков составляет 92,0%.

2.7. Клинико-морфологическая характеристика цирроза печени у детей первого года жизни. Прогнозирование рисков

За период наблюдения 2005-2014 гг. были отмечены неблагоприятные исходы у детей из группы сравнения, как цирроз печени и летальность, обусловленная развивающейся печеночной недостаточностью: при герпесвирусном гепатите CMV- и EBV-этиологии — 7 (2,2%) случаев, криптогенном гепатите — 1 (0,3%) случай. Двум детям с циррозом ЦМВ-этиологии была проведена трансплантация печени от доноров по родственной линии в ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» им. В.И. Шумакова. У одного ребёнка ЦП (F4) был диагностирован на первом году жизни без летального исхода. Принимая во внимание вышеизложенные события, нами решались следующие задачи:

1) провести сравнительный анализ вариантов течения гепатитов у детей первого года жизни с исходом в цирроз печени (ЦП+), п11 и без исхода в цирроз печени (ЦП-), п44;

2) выявить прогностические клинико-морфологические и этиологические маркёры трансформации гепатитов в ЦП.

Пункционная биопсия печени в группе детей, сформировавших ЦП (ЦП+) на первом году жизни, проводилась в возрасте 2,8 (95%ДИ:2,2-3,3) месяца жизни в сравнении с группой детей в 8,1 (6,4;9,9) месяцев, у которых ЦП не сформировался (ЦП-), $p=0,005$. У детей с ЦП+ в возрасте два месяца показатель общего билирубина достигал 218,6 (95%ДИ:173,1-264,1) и прямого билирубина 142,2 (105,4;179,0) мкмоль/л, а в группе ЦП- уровень ОБ составил 61,6 (37,7;85,5) и ПБ 37,1 (21,5;52,6) мкмоль/л, $p<0,000$. В том же возрасте в группе ЦП+ показатель АсАТ повышался до 253,9 (95%ДИ:190,0-314,7), а ЦП- 134,7 (106,0;163,4) ед/л, $p<0,000$; уровень АлАТ был соответственно 191,2 (128,4;254,1) и 119,5 (95,8;143,1) ед/л; $p=0,008$ (рис. 36).

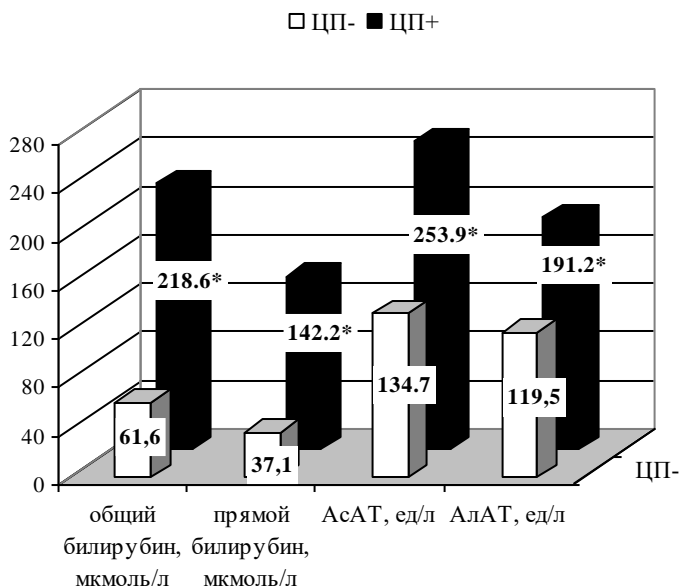


Рис. 36. Гипербилирубинемия и гиперферментемия у детей с циррозом печени
(* - критерий $p<0,05$)

Показатели ЩФ превышали референсные значения, но не имели принципиальных отличий в группах. Достоверно высокими были показатели ГГТП в группе ЦП+ 724,8 (95%ДИ:448,9-1000,8) по сравнению с группой ЦП- 172,7 (82,6;262,8) ед/л; $p<0,000$ (рис. 37).

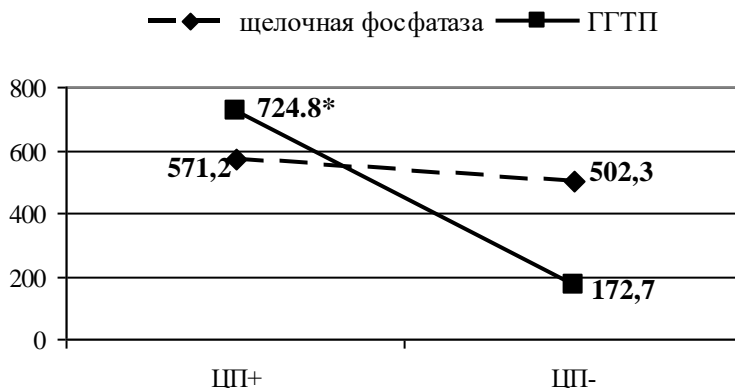


Рис. 37. Биохимические маркёры холестаза при циррозе печени, ед/л
(* - критерий $p < 0,05$)

Гепатолиенальный синдром был выраженным у детей с ЦП+: печень пальпировалась ниже реберной дуги — правая доля на 5,5 (95%ДИ:4,2-6,8), левая доля 7,0 (5,6;8,4) см., селезёнка увеличилась до 4,1 (3,4;4,8) см; $p < 0,000$ (рис. 38).

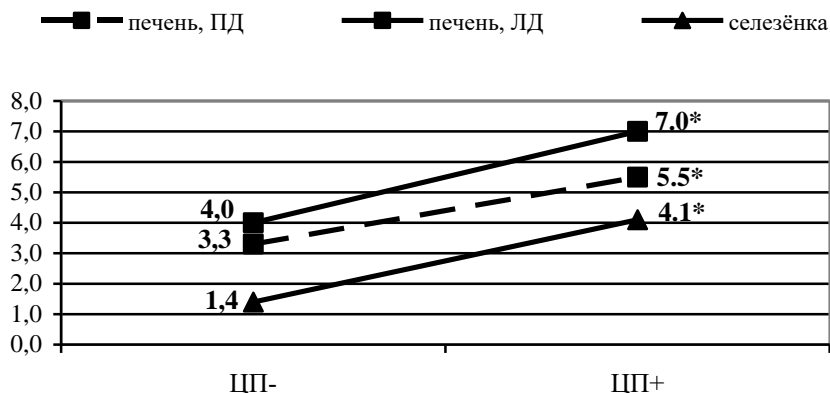


Рис. 38. Гепатоспленомегалия у детей с циррозом печени и без ЦП
(размеры в см.; * — критерий $p < 0,05$)

Ахолию наблюдали чаще у детей с ЦП+ 81,8% (9 из 11), при ЦП- встречалась реже в 22,7% (10 из 44) случаев, где $p < 0,000$, а желчный пузырь при УЗ-исследовании визуализировали соответственно у 90,9% и 95,3% обследованных (рис. 39).

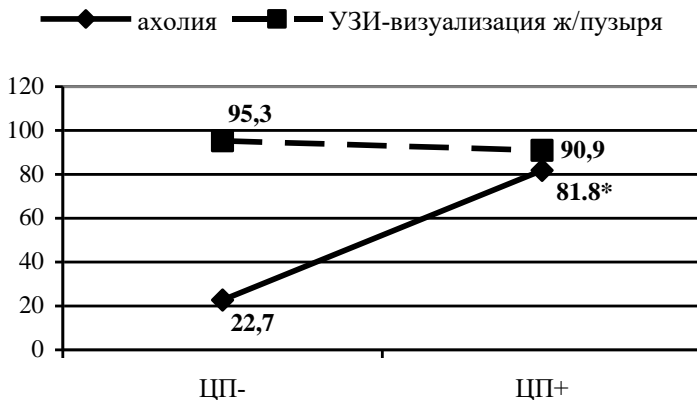


Рис. 39. Ахолия и состояние желчного пузыря у детей с циррозом печени и без ЦП, % (* - критерий $p < 0,05$)

Сравнительный анализ данных УЗИ органов брюшной полости и почек, статической скintiграфии печени позволил выявить отличительные признаки у больных с ЦП+: размер левой доли превышал показатели 40,4 (95%ДИ:35,9-45,0) против 32,9 (31,5;34,3) мм при ЦП-; $p < 0,000$. Спленомегалия отмечалась в обеих группах, площадь селезёнки соответственно 16,0 (95%ДИ:10,5-21,6) и 12,8 (11,3;14,3) мм²; $p > 0,05$ (рис. 40). У больных с ЦП+ отмечались признаки портальной гипертензии в 36,4% (4 из 11) случаев против ЦП- 9,3% (4 из 43), $p = 0,024$; в 45,5% (5 из 11) случаев ЦП+ было увеличение диаметра портальной вены против ЦП- 7,0% (3 из 43); $p = 0,001$. Диффузные изменения почек были выраженными при ЦП+ 54,5% (6 из 11) в сравнении с ЦП- 23,3% (10 из 43); $p = 0,043$. Проявления асцита наблюдали у 18,2% (2 из 11) детей с ЦП и 2,3% (1 из 43) без ЦП; $p = 0,041$. Варикозное расширение вен пищевода 1-2 степени при проведении ФГДС отмечали чаще в группе ЦП+ у 33,3% больных против 6,1% при ЦП-; $p = 0,044$.

Скintiграфические признаки в группе ЦП+ также имели отличия в виде увеличения размеров селезёнки у 100,0% больных, $p = 0,011$, регистрировалось достоверное повышение РФП в селезёнке 83,3% случаев, $p < 0,000$, очищение крови от РФП было замедлено у 100,0% детей, $p = 0,029$ (рис. 41).

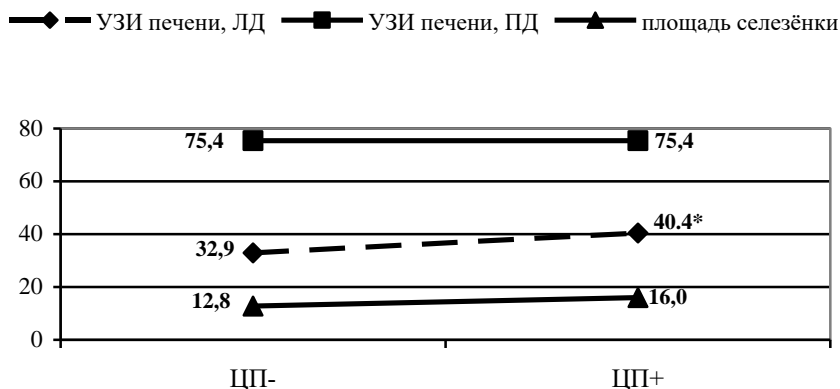


Рис. 40. Размеры печени (мм.) и площадь селезёнки (мм²) по данным УЗ-обследования (* - критерий $p < 0,05$)

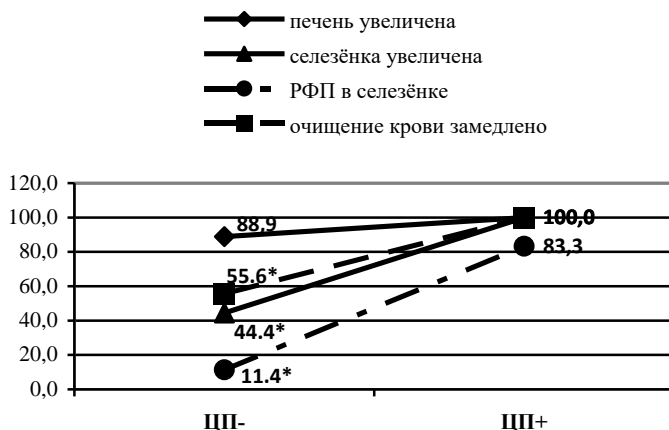


Рис 41. Показатели скинтиграфии печени у детей с циррозом печени и без цирроза печени, % (* - критерий $p < 0,05$)

Степень нарушения долькового строения печени в группе ЦП+ достигла 3,00 (95%ДИ:2,25-3,75), при ЦП- 1,58 (1,34;1,82) балла; $p < 0,000$ (рис. 42). Первая степень нарушения долькового строения печени была в группе ЦП- у 46,5% (20 из 44) детей, $p = 0,004$, четвёртая степень — в группе ЦП+ у 54,5% (6 из 11) пациентов, $p < 0,000$. При этом индекс APRI у больных с ЦП был высоким 2,45 (95%ДИ:2,15-2,75); у детей без ЦП показатель APRI составил 1,24

(1,03;1,45), $p=0,020$. Степень некробиотических изменений была высокой как при ЦП+ 1,64 (95%ДИ:1,03-2,24), так и при ЦП- 1,21 (0,94;1,47); $p>0,05$. Проявление воспаления при оценке ИГА было слабовыраженным, не различалось в группах сравнения и составило в группе без ЦП 5,88 (95%ДИ:5,13-6,63) и с ЦП+ 7,10 (5,84;8,36) баллов.

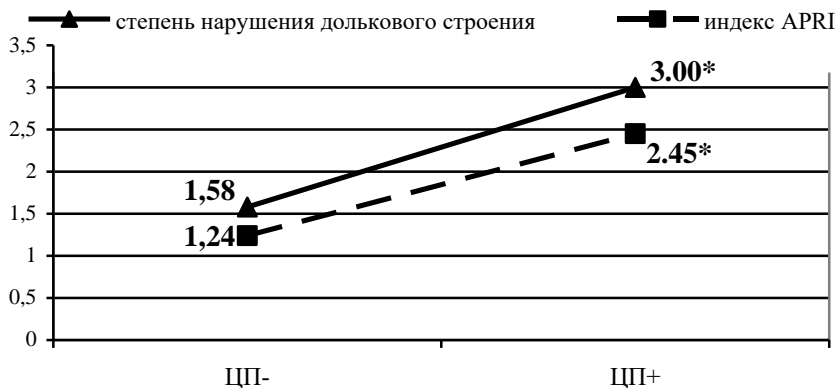


Рис. 42. Степень фиброза и индекс APRI у детей с циррозом печени и без ЦП (* - критерий $p<0,05$)

Инфильтрация печеночной паренхимы была выражена при ЦП+ 2,09 (95%ДИ:1,60-2,58) против ЦП- 1,65 (1,43;1,88) степени; $p=0,048$ (рис. 43).

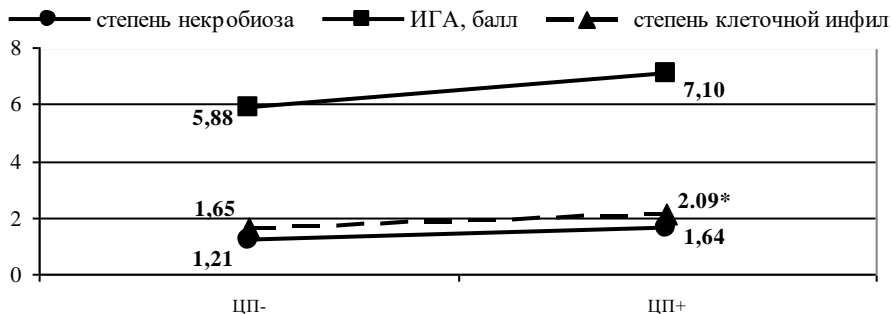


Рис. 43. Активность гистологического воспаления при поражениях печени у детей раннего возраста (* - критерий $p<0,05$)

Состав клеточного инфильтрата не отличался в группах, был представлен преимущественно в виде лимфоцитов 90,9% и 88,4%, эозинофилов 36,4% и 39,5% соответственно (рис. 44).

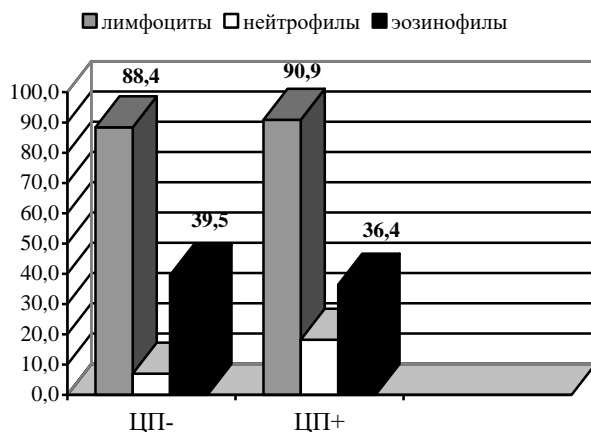


Рис. 44. Клеточный состав воспалительного инфильтрата, %

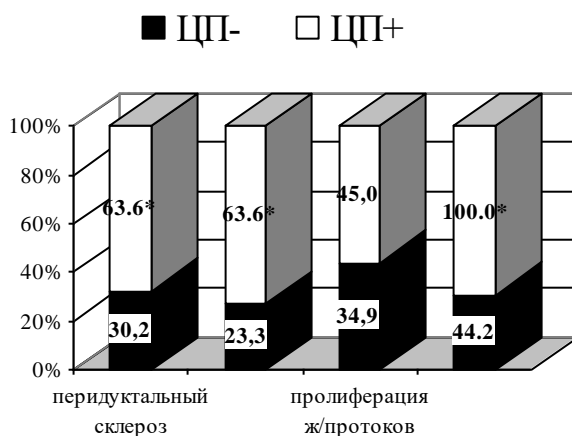


Рис. 45. Морфологические маркёры поражения билиарной системы и холестаза при ЦП- и ЦП+, % (* - критерий $p < 0,05$)

Морфологические признаки холестаза отмечали при ЦП+ в 100,0% (11 из 11) случаев, при ЦП- — 44,2% (19 из 44); $p = 0,001$. Междольковые желчные

протоки были без патологических проявлений в группе ЦП+ — у 45,5% (5 из 11) больных, при ЦП- — у 72,1% (32 из 44); $p > 0,05$. Перидуктальный склероз в портальных трактах наблюдали чаще при ЦП+ 63,6% (7 из 11), при ЦП- 30,2% (13 из 44); $p = 0,041$ (рис. 45). Признаки дуктулопии выявляли достоверно чаще при ЦП+ в 63,6% (7 из 11) случаев в сравнении ЦП- 23,3% (10 из 44); $p = 0,009$. Проплиферация желчных протоков происходила как при ЦП+ 45,5% (5 из 11), так и при ЦП- 34,9% (15 из 44); $p > 0,05$.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) наблюдали только в группе детей с ЦП+ 18,2% (2 из 11); $p = 0,004$. У 36,4% (4 из 11) больных с ЦП+ определяли признаки кистозного фиброза печени в сравнении с группой без признаков ЦП 9,3% (4 из 44); $p = 0,024$ (рис. 46).

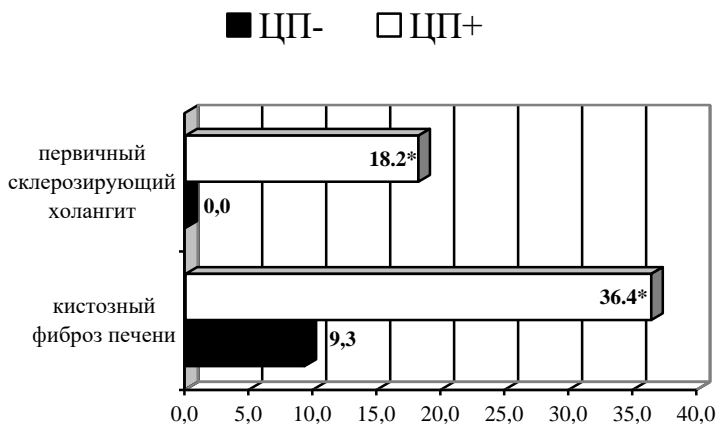


Рис. 46. Редкие морфологические формы поражения гепато-билиарной системы у детей раннего возраста с исходом в цирроз печени, %
(* - критерий $p < 0,05$)

Признаки пигментного гепатоза, содержание липофусцина, накопление железа и меди в гепатоцитах были зафиксированы в обеих группах и не имели существенных отличий.

Фиброз был выраженным при ЦП+ 3,00 (95%ДИ:2,47-3,53) степени, при ЦП- 1,71 (1,44;1,97); $p < 0,000$. В момент проведения гепатобиопсии умеренный фиброз F1-F2 степени определяли у 72,7% (32 из 44) больных группы ЦП- и 18,2% (2 из 11) группы ЦП+, а выраженный фиброз F3-F4 степени — у 27,3% (12 из 44) и 81,8% (9 из 11); $p = 0,004$, при этом фиброз F4 дебютировал у 27,3% (3 из 11) детей группы ЦП+ и не наблюдался у пациентов ЦП-; $p < 0,000$.

Сравнительный анализ данных ИГХ-исследования провели у детей с циррозом печени (ЦП+) и без цирроза (ЦП-). Белок апоптоза p53

обнаруживали в 51,4% (18 из 35) случаев при ЦП- и в 85,7% (9 из 11) при ЦП+ ($p > 0,05$), индекс апоптоза p53 соответственно в группах составил 3,88 (95%ДИ:1,59-6,17) и 9,69 (3,95;15,43), где $p = 0,031$. Белок bcl-2, ингибирующий апоптоз, определяли с частотой 62,9% при ЦП- и 100,0% при ЦП+, индекс апоптоза bcl-2 при этом отмечали в пределах 2,12 (95%ДИ:0,97-3,27) и 4,11 (2,18;6,04); $p > 0,05$. У детей из группы ЦП+ не выявляли маркёры ВГВ (HBsAg), был один эпизод обнаружения маркёра ВГС (HCV NS3) у ребёнка с микст-инфекцией CMV и HCV. У пациентов группы ЦП+ в сравнении с детьми группы ЦП- с высокой частотой идентифицировали антигены цитомегаловируса: CMVpp65 соответственно в 87,5% случаев против 37,5% ($p = 0,033$), а выраженность проявления составила 1,4 (95%ДИ:0,8-2,0) против 0,6 (0,3;0,8) балла ($p = 0,011$). Белок CMVp52 обнаруживали с частотой 41,9% при ЦП- и 50,0% ЦП+ с интенсивностью проявления 0,6 (95%ДИ:0,3-0,9) и 0,88 (0,2;1,5) балла. Антиген Эпштейн-Барр вируса EBV LMP1 определяли в каждой группе по два случая ($p > 0,05$).

Нами был проведён дискриминантный анализ множества клинико-морфологических данных с целью определения приоритетных признаков, позволяющих прогнозировать трансформацию гепатита в цирроз печени с риском формирования летальных исходов у детей раннего возраста. Совокупность отличительных признаков, определяющих принадлежность пациента к группе гепатитов без исхода в цирроз печени (ЦП-) или с исходом цирроз печени (ЦП+), вычисляли методом комитетов линейных неравенств или консилиумов решающих правил.

Первое решающее правило (D1) определения признаков формирования цирроза печени у детей первого года жизни

Уровень значимости (p) отличий группы без исхода в цирроз печени (ЦП-) от группы с формированием цирроза печени (ЦП+) по совокупности признаков (X_i): Y48, Y63, Y69, Y76 составляет $p = 0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам составляют:

X_i	K_i	Признаки
Y48	0,68060	Ахолия
Y63	0,64769	УЗИ: увеличение диаметра v.portae
Y69	-0,01439	УЗИ-признаки портальной гипертензии
Y76	0,68371	Сцинтиграфия печени: повышение РФП в селезёнке

Коэффициенты решающего правила (A_i) прогноза исхода по расчётам составляют:

X_i	A_i
Y48	1,90626
Y63	2,25442
Y69	-0,04449
Y76	2,04107
CONSTANT	= -1,33046

Алгоритм идентификации или решающее правило распознавания:

$$D_1 = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT} \quad (4),$$

где $D_1 < 0$ — данный пациент принадлежит группе ЦП-, $D_1 > 0$ — к группе ЦП+.

Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП- составляет 100,0%. Специфичность или вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП+ 100,0%, эффективность — 100,0%.

Второе решающее правило (D2) определения признаков
формирования цирроза печени у детей первого года жизни

Уровень значимости (p) отличий группы без исхода в цирроз печени (ЦП-) от группы с формированием цирроза печени (ЦП+) по совокупности признаков (X_i): Y_{15} , Y_{29_1} , Y_{48} , Y_{76} составляет $p=0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (K_i) дискриминантной функции по расчётам составляют:

X_i	K_i	Признаки
Y_{15}	0,67152	Признаки КФ (кистозного фиброза печени по морфологии)
Y_{29_1}	0,38992	Обнаружение методом ИГХ ЦМВ-антигена CMV pp65
Y_{48}	0,65183	Ахолия
Y_{76}	0,64089	Сцинтиграфия печени: повышение РФП в селезёнке

Коэффициенты решающего правила (A_i) прогноза исхода по расчётам составляют:

X_i	A_i
Y_{15}	2,53710
Y_{29_1}	0,94288
Y_{48}	1,87483
Y_{76}	1,83814

CONSTANT = -1,37273

Применяем алгоритм идентификации по формуле (4):

если $D_2 < 0$, то данный пациент принадлежит группе ЦП-, если $D_2 > 0$ — к группе ЦП+. Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП- составляет 100,0%. Специфичность или вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП+ 100,0%. Эффективность — 100,0%.

Третье решающее правило (D3) определения признаков
формирования цирроза печени у детей первого года жизни

Уровень значимости (p) отличий группы без исхода в цирроз печени (ЦП-) от группы с исходом цирроз печени (ЦП+) по совокупности признаков

(Xi): Y12, Y15, Y29_1, Y48 составляет $p=0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (Ki) дискриминантной функции по расчётам составляют:

Xi	Ki	Признаки
Y12	0,40812	Перидуктальное склерозирование (морфология)
Y15	0,48101	Признаки КФ печени (морфология)
Y29_1	0,56075	Обнаружение методом ИГХ ЦМВ-антигена CMV pp65
Y48	0,61995	Ахолия

Коэффициенты решающего правила (Ai) прогноза исхода по расчётам составляют:

Xi	Ai
Y12	0,85203
Y15	1,50631
Y29_1	1,33047
Y48	1,39547

CONSTANT = -1,44235

Применяем алгоритм идентификации по формуле (4):

если $D3 < 0$, то данный пациент принадлежит группе ЦП-, если $D3 > 0$ — к группе ЦП+. Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП- составляет 84,4%. Специфичность — 87,5%, эффективность — 85,0%.

Четвёртое решающее правило (D4) определения признаков формирования цирроза печени у детей первого года жизни

Уровень значимости (p) отличий группы без исхода в цирроз печени (ЦП-) от группы с исходом цирроз печени (ЦП+) по совокупности признаков (Xi): Y12, Y13, Y29_1, Y48 составляет $p=0,0001$. Коэффициенты относительной информативности (Ki) дискриминантной функции по расчётам составляют:

Xi	Ki	Признаки
Y12	0,69427	Перидуктальное склерозирование (морфология)
Y13	0,43852	Признаки дуктулопии (морфология)
Y29_1	0,58899	Обнаружение методом ИГХ ЦМВ-антигена CMV pp65
Y48	0,41064	Ахолия

Коэффициенты решающего правила (Ai) прогноза исхода по расчётам составляют:

Xi	Ai
Y12	1,44942
Y13	1,02402
Y29_1	1,39749
Y48	0,92432

CONSTANT = -1,65663

Применяем алгоритм идентификации по формуле (4): если $D4 < 0$, то данный пациент принадлежит группе ЦП-, если $D4 > 0$ — к группе ЦП+. Чувствительность алгоритма, т.е. вероятность правильной идентификации

элементов группы ЦП-, составляет 84,4%. Специфичность, т.е. вероятность правильной идентификации элементов группы ЦП+, 87,5%. Эффективность — 85,0%. Методом комитетов линейных неравенств или консилиумов решающих правил были выявлены следующие взаимосвязи и приоритетные маркёры формирования цирроза печени у детей первого года жизни: ахолия, присутствие антигена цитомегаловируса CMVpp65, признаки кистозного фиброза печени, перидуктальное склерозирование, дуктулопения, повышение РФП в селезёнке, УЗИ-признаки портальной гипертензии с увеличением диаметра v.portae. Специфичность определения цирроза печени по совокупности признаков достигает от 87,5 до 100,0%, эффективность выявления цирроза печени у детей с гепатитом составляет от 85,0 до 100,0%.

Таким образом, прогнозирование трансформации гепатитов в цирроз печени и летального исхода у детей первого года жизни возможно при определении совокупности ведущих клинико-морфологических признаков, которые представлены в таблице 7.

Таблица 7

Совокупность приоритетных клинико-морфологических признаков у детей с риском формирования цирроза печени и летального исхода

Решающее правило распознавания (D)	D1	D2	D3	D4
Отличительные признаки				
Ахолия	+	+	+	+
Увеличение диаметра v.portae (УЗИ-признаки)	+	-	-	-
Портальная гипертензия (УЗИ-признаки)	+	-	-	-
Повышение РФП в селезёнке (сцинтиграфия печени)	+	+	-	-
Признаки кистозного фиброза печени (морфология)	-	+	+	-
Обнаружение антигена цитомегаловируса — CMV pp65 (метод ИГХ)	-	+	+	+
Перидуктальное склерозирование (морфология)	-	-	+	+
Дуктулопения (морфология)	-	-	-	+
Чувствительность, % (Se) или вероятность идентификации ЦП-	100,0	100,0	84,4	84,4
Специфичность, % (Sp) или вероятность идентификации ЦП+	100,0	100,0	87,5	87,5
Эффективность идентификации признаков, %	100,0	100,0	85,0	85,0

По материалам гепатобиопсии были исследованы ультраструктурные изменения гепатоцитов у девяти детей в возрасте от двух до 14 месяцев жизни, проходивших обследование и лечение в 2010 году (табл. 8).

Таблица 8

**Этиологическая структура гепатитов у детей, обследованных
методом электронной микроскопии гепатобиоптатов**

Этиология	Группа 2 (ВГ), n	Группа 3 (ГГ), n	Группа 0 (КГ), n	Всего (абс.)
HBV-гепатит	1	-	-	1
HCV-гепатит	1	-	-	1
CMV-гепатит	-	4	-	4
Не определена	-	-	3	3
Всего (абс.)	2	4	3	9

В возрастной категории от двух до шести месяцев наблюдали пять детей с проявлениями неонатального холестатического гепатита: у двух больных была выявлена цитомегаловирусная инфекция (группа 3), у трёх младенцев этиология заболевания не была расшифрована (группа 0). Хронический активный гепатит был диагностирован у четырех детей в возрасте 13-14 месяцев жизни: один ребёнок реализовал перинатальный контакт по гепатиту В (группа 2), второй больной поступил с клиникой хронического активного врождённого гепатита С (группа 2), у двух пациентов были обнаружены маркёры хронической активной ЦМВ-инфекции.

Нами выявлено, что у младенцев отмечается тенденция к нарушению ультраструктуры гепатоцитов независимо от этиологии заболевания. Она ассоциировалась с изменением структуры митохондрий: в шести случаях наблюдали гомогенизацию митохондрий с полным отсутствием крист, в трёх биоптатах обнаруживали единичные кристы (табл. 9, 10). Неравномерное перинуклеарное распределение органелл с гомогенизацией митохондриального матрикса можно увидеть на рисунке 47.

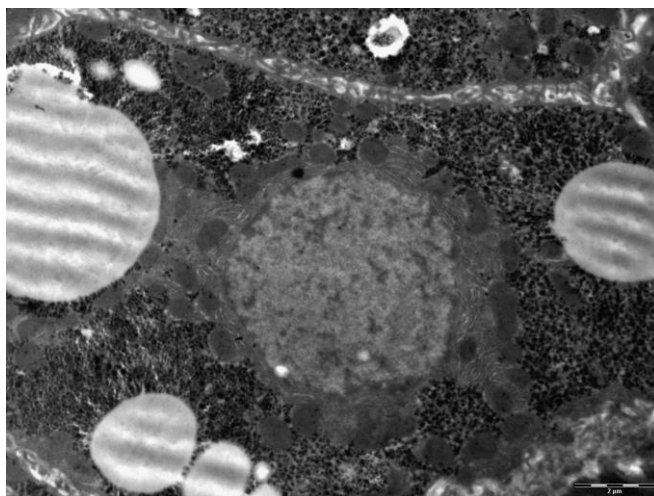


Рис. 47. Гепатобиоптат G1114. Гепатоцит. Неравномерное перинуклеарное распределение органелл. Гомогенизация митохондриального матрикса. Обилие зерен гликогена. Крупные включения липидов в цитоплазме. Ув. 5600

Таблица 9

**Ультраструктурные нарушения гепатоцитов при
цитомегаловирусном гепатите**

Ультраструктурные признаки	Биоптат G1011	Биоптат G1012	Биоптат G1114	Биоптат G1106
Характер цитоплазмы	без особенностей	без особенностей	обилие аутофагосом	обилие аутофагосом
Распределение органелл	равномерное	равномерное	не равномерное	равномерное
Цитоплазматические включения: -липиды -зерна гликогена -липофусцин	редкие обильно единичный	- обильно единичный	единичные обильно обильно	единичные обильно единичный
Желчные пигменты	в просвете желчных капилляров	в просвете желчных капилляров	-	-
Структура митохондрий	единичные кристы	гомогенизация матрикса	гомогенизация матрикса	единичные кристы
Эндоплазматическая сеть	хорошо развита, каналыцы равномерны	хорошо развита, каналыцы равномерны	гипертрофия и гиперплазия	гипертрофия и гиперплазия
Ядерная мембрана	четкая	четкая	прерывистая	четкая
Хроматин	разрежен	разрежен	гомогенный	гомогенный
Внутриядерные включения	обнаружены округлые частицы 70-80 и 180-200 нм	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены
Эндотелий капилляров	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей
Другие наблюдения	в просвете капилляров мононуклеары	-	между гепатоцитами волокна соединительной ткани, инфильтрация мононуклеарами	-

У одного ребёнка в возрасте 2,5 месяца сохранялись очаги гемопоэза (рис. 48), данные наблюдения встречали в описаниях других исследователей.

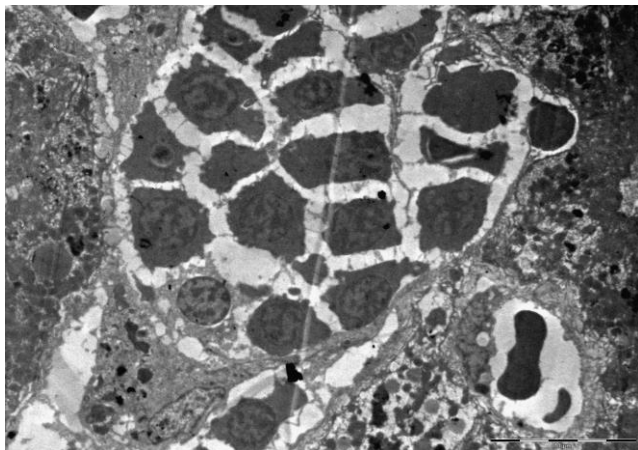


Рис. 48. Гепатобиоптат G0911. Очаг кроветворения в печени. Ув. 2200

Дистрофические изменения в гепатоците характеризовались выраженной вакуолизацией цитоплазмы гепатоцитов (рис. 49). На рисунке 50 представлена портальная зона с сохранением структуры желчного капилляра.

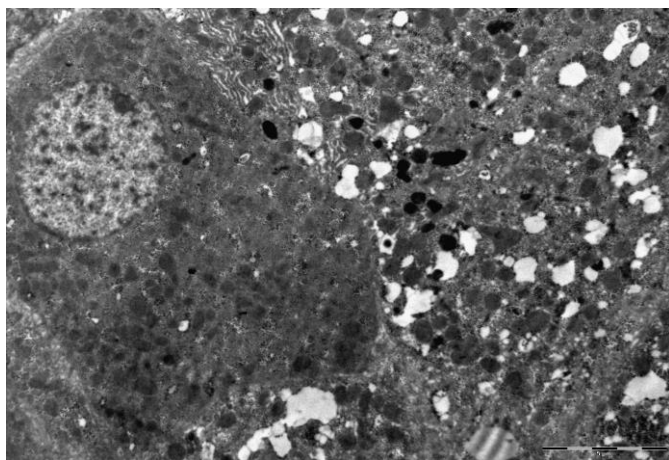


Рис. 49. Гепатобиоптат G1004. Выраженная вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов. Ув. 3500

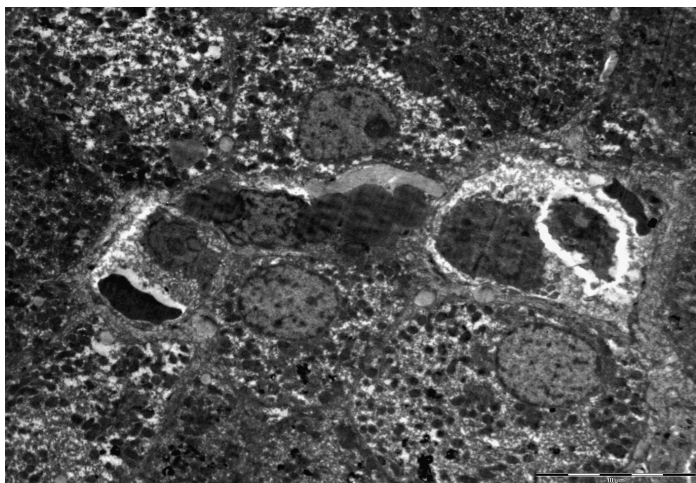


Рис. 50. Гепатобиоптат G1005. Печеночная долька. В центре портальная зона (слева направо): артерия, желчный капилляр, вена. Ув. 2200

Таблица 10

**Ультразвуковые нарушения гепатоцитов
при вирусных и криптогенных гепатитах**

Ультразвуковые признаки	Биопат G1004 HBV-гепатит	Биопат G1005 HCV-гепатит	Биопат G0911 КГ	Биопат G1110 КГ	Биопат G1107 КГ
Характер цитоплазмы	ячеистая	плотная, осmio-фильная	без особенностей	без особенностей	без особенностей
Распределение органелл	равномерное	равномерное	не равномерное (группами)	равномерное	равномерное
Цитоплазматические включения: -липиды -зерна гликогена -липофусцин	единичные мало много	- обильно единичный	- обильно большое колич.	единичные обильно большое колич.	единичные обильно небольшое колич.
Желчные пигменты	в просвете желчных капилляров	-	-	-	-
Структура митохондрий	Гомогенизация, кристы не просматриваются	Гомогенизация, нарушение двуконтурности мембраны	Гомогенизация, кристы не просматриваются	Гомогенизация, единичные кристы	гомогенизация, кристы не просматриваются
Эндоплазматическая сеть	хорошо развита, каналы равномерны	хорошо развита, каналы равномерны	хорошо развита, каналы равномерны	хорошо развита, каналы равномерны	хорошо развита, каналы равномерны
Ядерная мембрана	четкая	четкая	четкая	нечеткая	четкая
Хроматин	гомогенный	гомогенный	гомогенный	конденсирован	гомогенный
Внутриядерные включения	не обнаружены	обнаружены округлые частицы 50 нм	не обнаружены	не обнаружены	не обнаружены
Эндотелий капилляров	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей
Другие наблюдения	-	периваскулярный отёк, распространяется между гепатоцитами, сопровождается расширением межклеточных контактов	обнаружены очаги кровотечения	утолщение соединительно-тканых перегородок между гепатоцитами	утолщение соединительнотканых перегородок между гепатоцитами, инфильтрация мононуклеарами

Малочисленность проведённых исследований не позволила нам проводить клинико-морфологические сопоставления, определить ультраструктурные изменения гепатоцитов, характерные для детей раннего возраста, а также обнаружить связь выявленных нарушений с влиянием возбудителей TORCH-инфекций. В представленных исследованиях были обнаружены следующие изменения ультраструктуры клеток печени, а именно: неравномерное перинуклеарное распределение митохондрий с гомогенизацией матрикса, включения липофусциновых гранул в цитоплазме, утолщение соединительнотканых перегородок между гепатоцитами, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов. Другие исследователи у больных ХГВ и ХГС наблюдали крупные жировые капли в цитоплазме гепатоцитов, а также признаки деструкции органелл: уплотнение матрикса митохондрий с распадом крист, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, внутриклеточный отёк [117, 147]. Авторы отмечали проявления апоптоза клеток стромы и лимфоидных элементов, обнаруживали наличие плотных пучков коллагеновых волокон в пространстве Диссе.

2.8. Описание клинических случаев

Врождённый гепатит С

Девочка родилась на сроке 40 недель, роды были самостоятельные, безводный период длился шесть часов, оценка по Апгар составила 9/10 баллов. Новорождённая девочка имела массу 4370 грамм, длину 56 см. и с момента рождения была на искусственном вскармливании, т.к. у матери обнаружили маркёры ХГС и ВИЧ-инфекции. Женщина получила во время беременности антиретровирусную терапию. Девочка принимала ретровир шесть недель, наблюдалась с диагнозом ПК ВИЧ (R75) и была снята с учёта через 18 месяцев наблюдения. В возрасте одного года она весила 13кг 450г., рост составил 74 см. Девочка получила ПВТ HCV-гепатита по протоколу «AB» в возрасте от 17 до 35 месяцев. Динамика клинико-лабораторных показателей, маркёры HС-вируса представлены в таблице 11.

Таблица 11

Мониторинг клинико-лабораторных показателей у ребёнка

Признаки/ возраст	Уровень АсАТ, ед/л	Уровень АлАТ, ед/л	аHCV (сумм.)	Вирусная нагрузка
1 мес.	32,2	34,7	+	не делали
4,5 мес	77,0	84,2	+	HCV полож.
11 мес.	64,0	71,2	+	HCV полож.
16 мес.	52,0	39,0	+	1в генотип 2,88·10 ⁴ Мме/мл
2 года	68,0	76,8	+	HCV полож.
2,5 года	27,1	19,0	+	HCV отриц.
3 года	22,4	12,1	+	2,37·10 ⁴ Мме/мл
3,5 года	47,0	37,5	+	8,18·10 ⁴ Мме/мл
4 года	21,3	13,2	+	HCV полож.
5 лет	37,0	19,5	+	HCV полож.
6 лет	43,7	33,6	+	HCV полож.

При гистологическом исследовании гепатобиоптата наблюдали морфологическую картину хронического гепатита минимальной активности (рис. 51).

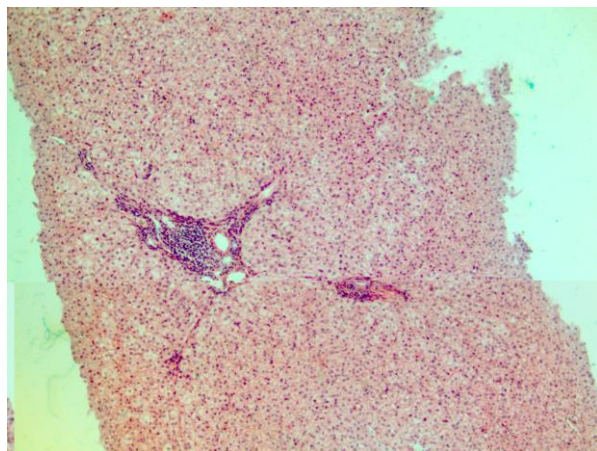


Рис. 51. Больная 12. мес. Хронический гепатит С. Единичные перипортальные некрозы гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 100

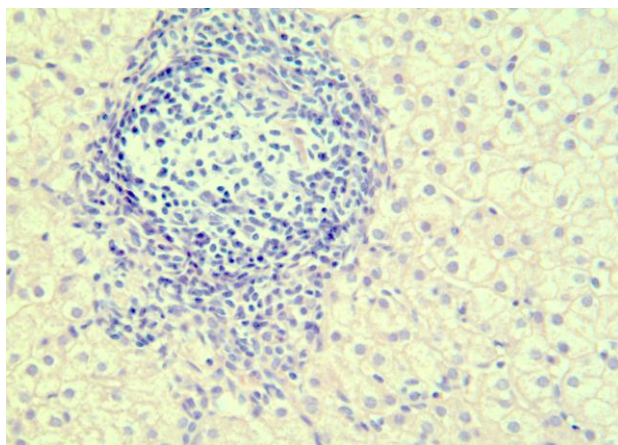


Рис. 52. Больная 12 мес. Хронический гепатит С. Фолликулоподобный лимфоидный инфильтрат в портальном тракте. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 400

В гепатобиоптатах наблюдали гистологические признаки, характерные для проявлений HCV-инфекции, такие как: фолликулоподобная форма лимфоидного инфильтрата в портальных трактах (рис. 52), пролиферация междольковых желчных протоков (рис. 53). При окраске по Ван Гизону определили признаки слабого фиброза, при ИГХ-исследовании в цитоплазме гепатоцитов выявили неструктурный белок HCV NS3 (рис. 54).

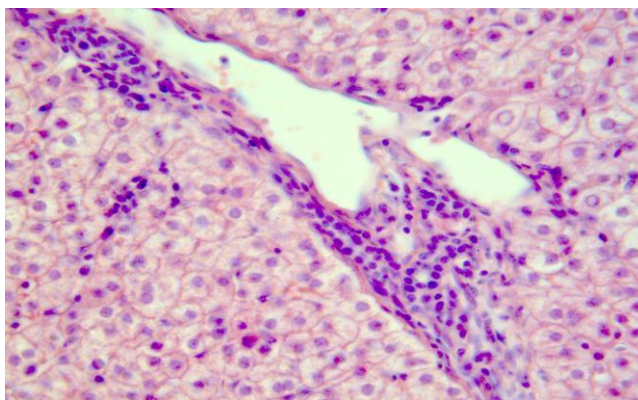


Рис. 53. Больная 12 мес. Хронический гепатит С. Проплиферация междольковых желчных протоков в портальном тракте. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 400

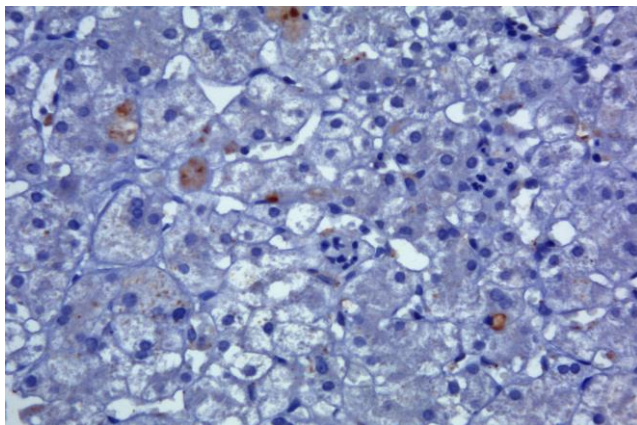


Рис. 54. Больная 12 мес. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия неструктурного протеина NS3 HCV в цитоплазме гепатоцитов. Ув. X 400

Врождённый гепатит В

Ребёнок родился в гестационном возрасте 40 недель, безводный период длился 10ч20м, оценка по Апгар составила 7/8 баллов. Мать является хроническим носителем HBsAg, ВИЧ-негативная. Мальчик родился с массой 4180 грамм и длиной 53 см., вскармливание естественное проводили до пяти месяцев. Ребёнок в роддоме был вакцинирован от гепатита В, а также в возрасте один и три месяца. В возрасте 12 мес. мальчик весил 10кг 400г. при росте 80 см. Противовирусную терапию HBV-гепатита проводили с трёх лет жизни, инъекции интерферона-α делали на протяжении 18 мес. Динамика клинико-лабораторных показателей, маркёры HB-вируса представлены в таблице 12.

При гистологическом исследовании гепатобиоптата наблюдали гистологическую картину хронического гепатита минимальной активности с очаговой гидропической дистрофией гепатоцитов (рис. 55), нарушением долькового строения в виде сближения портальных трактов и формирования порто-портальных септ (рис. 56). При ИГХ-исследовании гепатобиоптата идентифицировали ядерный антиген HBV — HBcorAg (рис. 57).

Таблица 12

Мониторинг клинико-лабораторных показателей у ребёнка

Возраст/ Признаки	3 мес.	7 мес.	13 мес.	2 г.	2,5 г.	3 г.	4,5 г.
АсАТ, ед/л	67,4	48,1	66,0	50,0	61,0	66,9	48,0
АлАТ, ед/л	87,0	77,7	76,0	51,0	74,0	75,7	35,0
HBsAg	+	+	+	+	+	+	+
HBeAg	не делали					+	+
aHBe	+	+	+		+	+	+
aHBcor IgM		+	+		+	+	+
aHBcor IgG	+	+	+	+	+	+	+
ДНК HBV		+	+		5,4·10 ⁷ Мме/мл	+	2,1·10 ⁵ Мме/мл
ИГА, балл			3				4
ГИС, балл			1				1
ДНК CMV			отр.				
ДНК EBV			отр.		+	+	+
РНК HCV	отр		отр.				

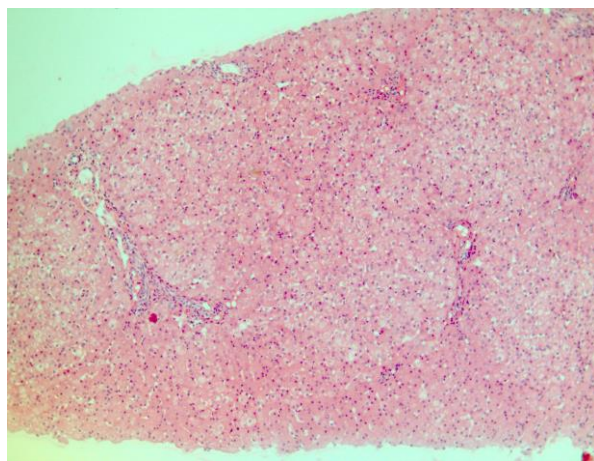


Рис. 55. Больной 13 мес. Хронический гепатит В.
Единичные перипортальные некрозы гепатоцитов. Окраска гематоксилин и
эозин. Ув. X 100

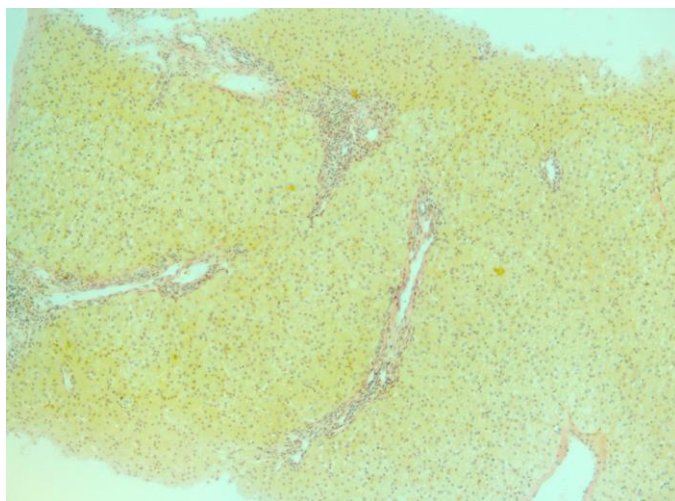


Рис. 56. Больной 13 мес. Хронический гепатит В. Нарушение долькового строения, порто-портальная септа. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону.
Ув. X 100

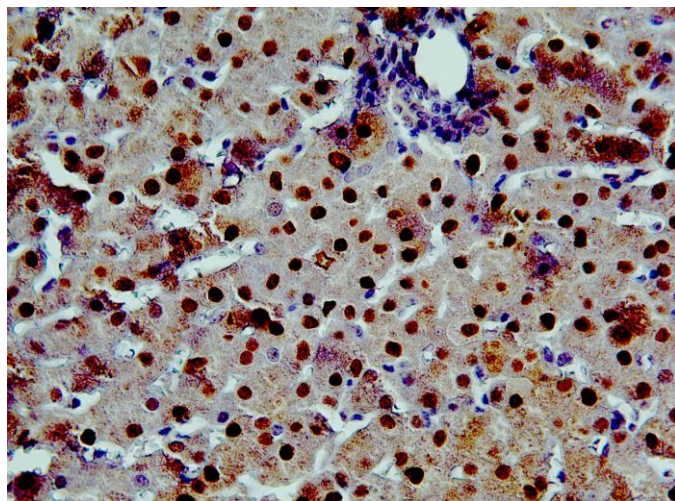


Рис. 57. Больной 13 мес. Врождённый гепатит В.
Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в ядрах гепатоцитов
ядерного антигена HBsAg. Ув.×400

Врождённый герпесвирусный гепатит

Клинический случай 1

Девочка родилась доношенной в ГВ 39 недель с массой 2500 грамм, длиной 48 см., оценка по Апгар — 5/6/7 баллов. У матери во время беременности отмечали угрозу прерывания на 14-15 неделе, ожирение 2 ст., гестационный нефрит, носительство вирусов простого герпеса и цитомегалии. В роддоме ребёнок был иммунизирован вакциной БЦЖ и против гепатита В, вскармливание получала грудное. У девочки были проявления ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром пирамидной недостаточности, синдром гипервозбудимости, нормохромная анемия 1 степени. Наблюдали также затяжную желтуху, ахолию после трёх недель жизни, нарастание проявлений холестаза, гиперферментемия с первого месяца жизни, гепато-спленоmegалию и тяжелую гипотрофию (табл. 13).

Геморрагический синдром, повышенную кровоточивость отмечали после трёх месяцев жизни. В возрасте 7,5 мес. ребёнок погиб при явлениях нарастающей печёочно-клеточной недостаточности.

Таблица 13

Мониторинг клинико-лабораторных показателей у ребёнка

Возраст/ Признаки	5 день	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.
ОБ, мкмоль/л	75,0	109,2	190,0	183,0	199,0	267,5	303,4
ПБ, мкмоль/л	30,0	38,3	160,0	123,9	155,8	217,5	244,0
АсАТ, ед/л		139,0	156,0	169,0	157,0	156,0	182,0
АлАТ, ед/л		127,0	164,0	147,0	141,0	167,0	185,0
Глюкоза, моль/л	3,9			4,7		3,8	4,0
ПТИ, %			68,0		54,0	42,0	33,5
ЩФ, ед/л			641,0	565,0	627,0	656,0	
ГГТП, ед/л			180,2	1467,4	1848,0	970,0	
Холестерин, ммоль/л				11,8	12,6		11,5
Вес, грамм	2420,0	2850,0	3020,0	3110,0	3270,0	3600,0	3660,0
Печень, см.		+1,5+2	+2+3	+3+4	+6+8	+7+9	+10+12
Селез., см.		+1,5	+2,5	+4	+5	+7	+8
HBsAg			-	-			
aHCV			-	-			
aCMV IgG			1/12800	1/6400		1/3200	
Авидность, % aCMV			25,0	42,0		44,0	
aHSV IgG			1/6400	1/1600	1/800	-	-
ДНК CMV, кровь			+	+	+	+	+
ДНК CMV, моча			+	+		+	
ДНК CMV, щека			+	+		+	
ДНК EBV, кровь			-	-			-

При гистологическом исследовании гепатобиоптата в возрасте 4,5 мес. были обнаружены признаки хронического гепатита умеренной активности (рис. 58), с перипортальными и очаговыми некрозами гепатоцитов (рис. 59), с наличием дуктулопении в портальных трактах и холестаза (рис. 60). Нарушения пигментного обмена определяли в виде включений гранул липофусцина в цитоплазме гепатоцитов (рис. 61). Перипортальные и центропортальные септы указывали на наличие тяжелого фиброза (рис. 62). При ИГХ-исследовании материалов гепатобиопсии отмечали положительные реакции с маркёром ЦМВ-инфекции — антигеном CMV pp65 (рис. 63), обнаруживали белки-регуляторы апоптоза bcl-2 (рис. 64) и p53 (рис. 65).

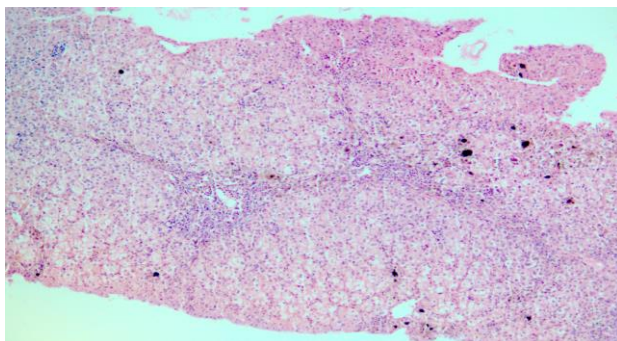


Рис. 58. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Перипортальные и очаговые внутридольковые некрозы гепатоцитов, холестаз.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 100

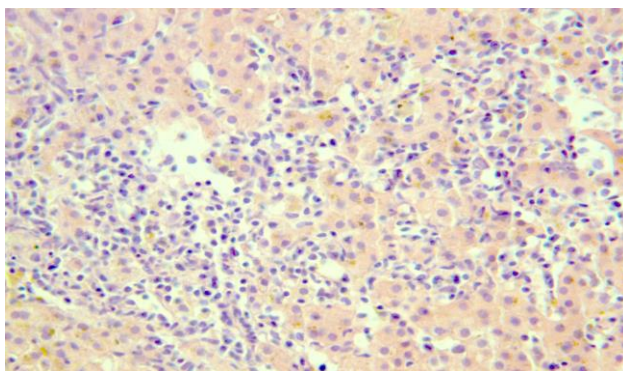


Рис. 59. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Лимфогистиоцитарная
инфильтрация внутридольковой стромы и некрозы гепатоцитов, холестаз.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X400

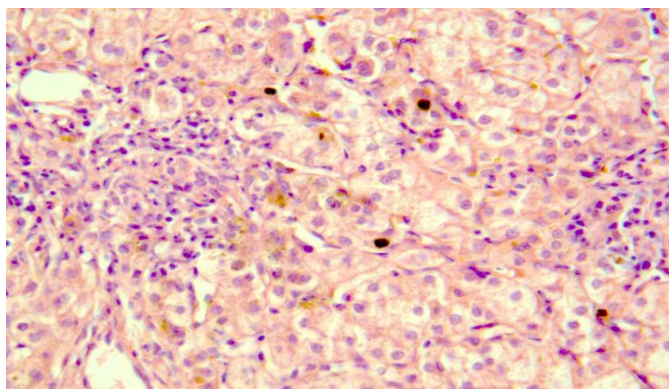


Рис. 60. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Лейкоцитарная инфильтрация портальной стромы, деструкция междольковых
желчных протоков, дуктуллопения, холестаз.
Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 400

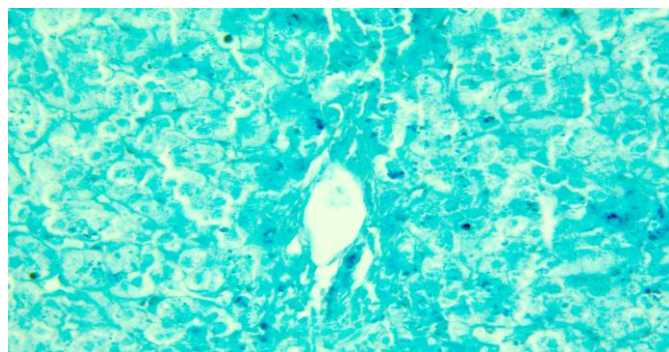


Рис. 61. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит.
Включения липофусцина в цитоплазме гепатоцитов.
Реакция Шморля. Ув. X 400

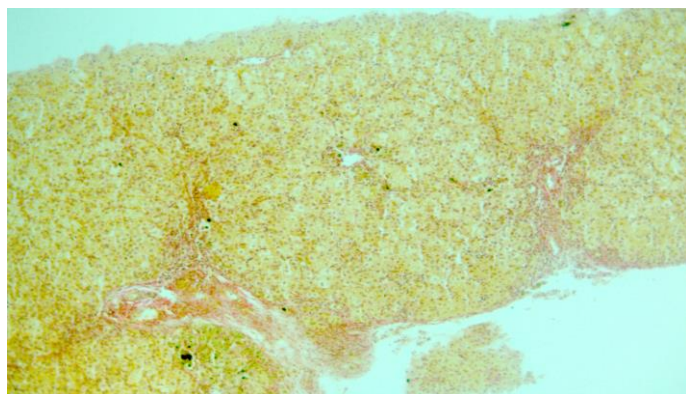


Рис. 62. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Нарушение долькового строения, порто-портальная и центрo-портальная септы. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Ув. X 100

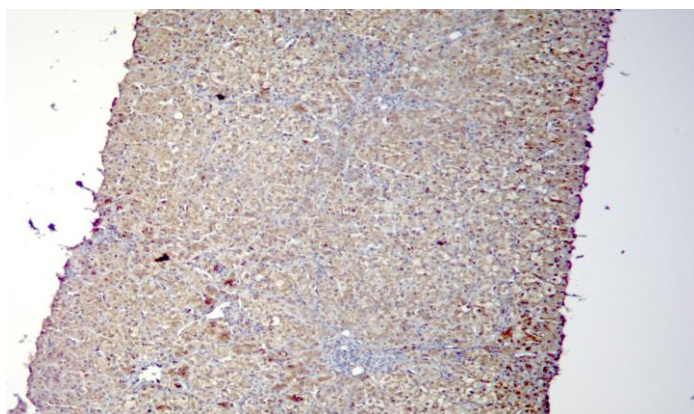


Рис. 63. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов маркера цитомегаловирусной инфекции — белок CMVpp65. Ув. X 100

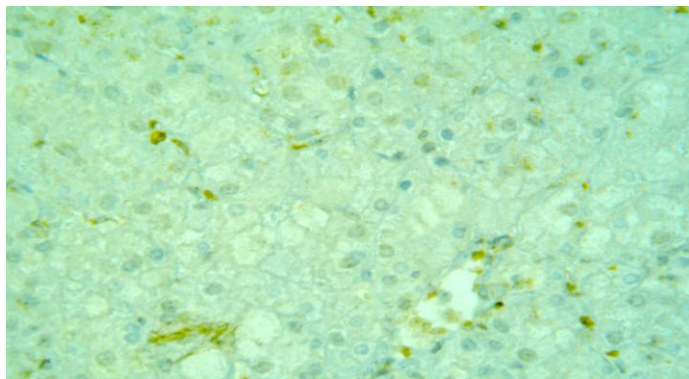


Рис. 64. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов ингибитора апоптоза — белок bcl-2. Ув. X 400

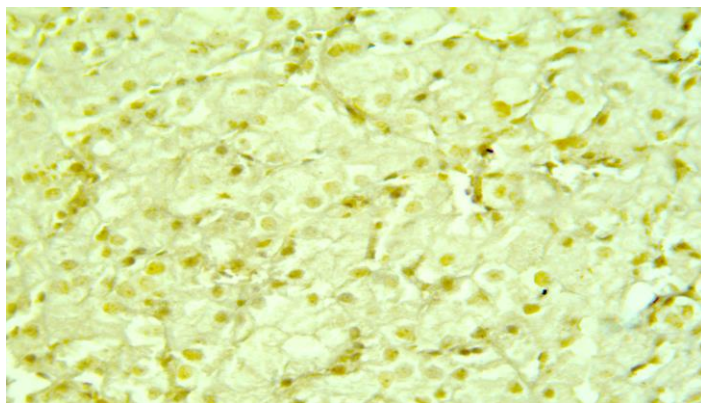


Рис. 65. Больная 4,5 мес. Хронический CMV-гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в ядрах гепатоцитов и очагах воспаления активатора апоптоза — белок p53. Ув. X 400

Клинический случай 2

Ребёнок родился доношенным в сроке 39-40 недель с массой 3370 грамм, длиной 50 см., оценка по шкале Апгар составила 8/9 баллов. У матери во время беременности отмечали проявления гестоза, два эпизода ОРЗ, отёки нижних конечностей на сроке 37-39 недель гестации, носительство цитомегаловируса. Безводный период длился 7ч45м. В роддоме ребёнок был иммунизирован вакциной БЦЖ и против гепатита В, выписан на пятые сутки с

показателем общего билирубина 216,0 мкмоль/л. Мальчик находился на естественном вскармливании до трёх месяцев, часто срыгивал. Ахилию отметили в 2,5 мес., в тот же период наблюдали ухудшение состояния ребёнка: появились рвота, адинамия, геморрагический синдром в виде кровотечений из мест инъекции, нарастали гепато-спленомегалия, наблюдали биохимические маркёры холестаза и гиперферментемию, регистрировали анемию 2 ст. и тромбоцитопению. При обследовании выявили синдром портальной гипертензии и расширение вен пищевода 1 ст., ПП ЦНС смешанного генеза, гипертензионный синдром и дилатацию наружных ликворных пространств, синдром вегето-висцеральных нарушений, двустороннюю пирамидную недостаточность, правостороннюю паховую грыжу, ФОО. Динамика клинико-лабораторных показателей представлена в таблице 14.

Таблица 14

Мониторинг клинико-лабораторных показателей у ребёнка

Возраст/ Признаки	1 мес.	2,5 мес.	3 мес.	6 мес.	7,5 мес.	12 мес.	18 мес.
ОБ, мкмоль/л	148,6	138,0	274,0	343,0	10,8	17,5	24,1
ПБ, мкмоль/л	46,5	49,0	104,0	267,0	-	3,4	17,1
АсАТ, ед/л	65,0	164,0	198,0	282,0	50,0	141,0	32,0
АлАТ, ед/л	45,0	167,0	159,0	249,0	108,0	178,0	54,0
Глюкоза, моль/л		4,3		4,6	4,0	5,5	
ПТИ, %			76,0	86,0	70,0	64,0	56,0
ЩФ, ед/л		513,0	416,0	624,0	242,0	229,0	191,0
ГГТП, ед/л		667,0	360,0	338,0	44,0	21,0	37,0
Холестерин, моль/л		4,9		2,8		2,6	3,6
Вес, грамм	3792,0	4980,0	5520,0	6140,0	6840,0	9700,0	10200,0
Печень, см.	+1	+6+7	+7+8	+6+8	+1	+1,5	+1
Селезёнка, см.		+6	+7	+7	+4	+5	+3
HBsAg		-	-		-	-	-
aHCV		-	-		-	-	-
aCMV IgG		1/6400	1/1600			1/3200	1/3200
aHSV IgG		-				-	
ДНК CMV, кровь		+	+		+	-	-
ДНК CMV, моча		+	+				
ДНК EBV, кровь		-	-		-	-	-
ДНК HBV			-		-	-	-
РНК HCV			-		-	-	-
ДНК HHV6					-	-	+
ДНК PV B19						-	-

В возрасте шести месяцев ребёнка госпитализировали в ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов» им. В.И. Шумакова (г. Москва) с диагнозом: цирроз печени в исходе билиарной атрезии с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода 1 ст.), печеночно-клеточная недостаточность. В возрасте 6,5 мес. больному по жизненным показаниям была выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены, ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. При наблюдении в возрасте 12 мес. у мальчика был эпизод ОРВИ, произошло повышение уровня трансаминаз, позже отмечали лейкопению и нейтропению, тромбоцитопению, анемию 2 ст., в дальнейшем в крови выявили маркёр вируса герпеса 6-го типа — ДНК HHV6. Пациент жив и до настоящего времени получает иммуносупрессивную терапию, а также вальцит® (ганцикловир, оральная форма).

При гистологическом исследовании материала биопсии печени, проведённой больному в возрасте 3,5 мес., были выявлены признаки смешанного цирроза печени со стромальной и паренхиматозной активностью на фоне холестатического гепатита (рис. 66). При окрашивании препарата по Ван Гизону определяли «ложные» дольки моно- и мультилобулярного строения (рис. 67). Исследование гепатобиоптатов методом ИГХ-анализа позволило обнаружить положительные реакции с экспрессией антигенов ЦМВ-инфекции — белка CMVpp65 (рис. 68) и вируса Эпштейна-Барр — белка EBV LMP-1 (рис. 69), а также белки-регуляторы апоптоза — bcl-2 (рис. 70) и p53 (рис. 71).

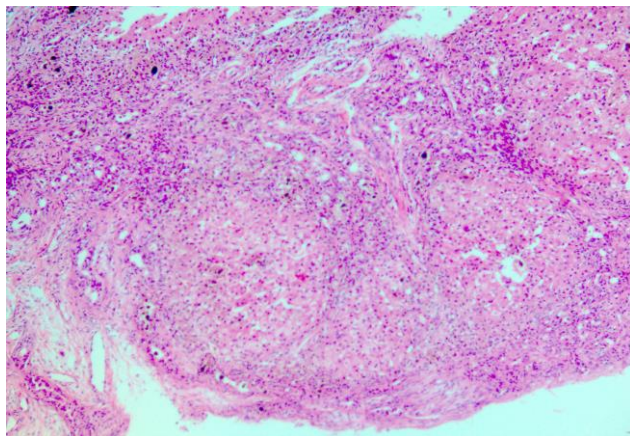


Рис. 66. Больной 3,5 мес. Хронический герпесвирусный гепатит. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и септ, перипортальные и перисептальные некрозы гепатоцитов, холестаз.

Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X 100

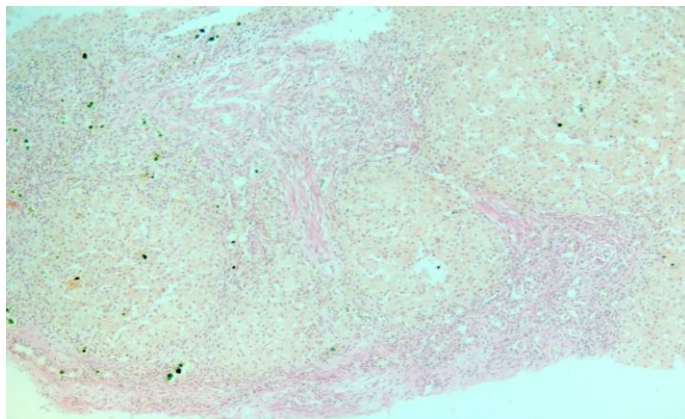


Рис. 67. Больной 3,5 мес. Цирроз печени, «ложные» дольки моно-и мультилобулярного строения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Ув. X 100

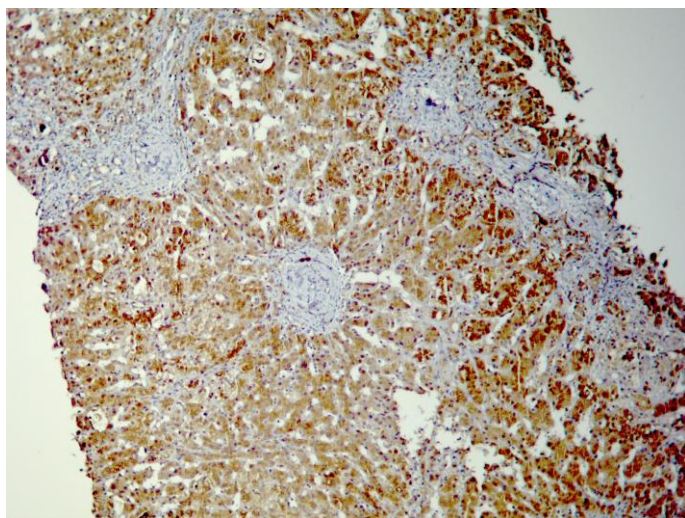


Рис. 68. Больной 3,5 мес. Иммунопериоксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов маркера цитомегаловирусной инфекции — белок CMVpp65. Ув. X 100

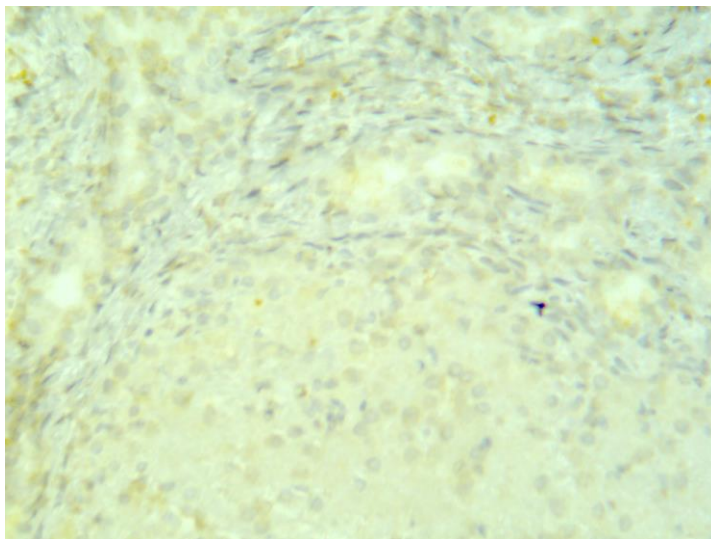


Рис. 69. Больной 3,5 мес. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов и эпителия междольковых желчных протоков маркера вируса Эпштейн-Барр — белок EBV LMP-1. Ув. X 400

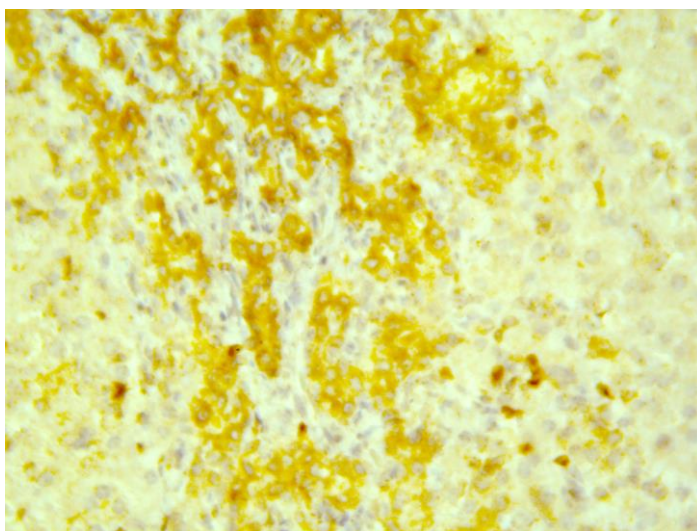


Рис. 70. Больной 3,5 мес. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в цитоплазме гепатоцитов ингибитора апоптоза — белок bcl-2. Ув. X 400

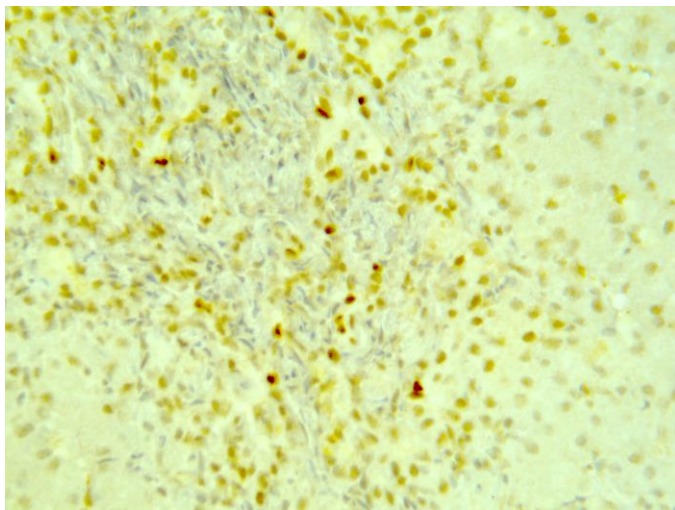


Рис. 71. Больной 3,5 мес. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия в ядрах гепатоцитов и эпителии междольковых желчных протоков активатора апоптоза — белок p53. Ув. X 400

2.9. Обсуждение результатов морфологического исследования гепатобиоптатов

Клинико-морфологические данные мы анализировали у 55 детей, которым проводили пункционную биопсию печени в возрасте от 2,5 до 14,0 месяцев жизни. Распределение детей по группам осуществляли по этиологическому признаку: группа 0 — 15 младенцев с криптогенным гепатитом, группа 2 — 15 детей с вирусными гепатитами, группа 3 — 25 больных герпесвирусными гепатитами. Гепатобиопсию в возрасте 2,5-7,0 месяцев жизни проводили у детей с врождённым герпесгепатитом и криптогенным гепатитом, холестазами и ахолией. При вирусных гепатитах В и С биопсию печени осуществляли в возрасте 10,0-14,0 месяцев, поскольку гепатит дебютировал в атипичной форме и по истечению более продолжительного инкубационного периода: при ВГВ в 3,0-3,5 и ВГС — 4,5-5,5 месяцев. Гепатолиенальный синдром, подтверждённый данными осмотра, методами УЗИ и скинтиграфии печени, также явился объективным критерием поражения печени у детей. Гиперферментемия у детей ГГ и КГ была выше по сравнению с группой ВГ, а достоверно высокий показатель индекса APRI при КГ 1,1 (95%ДИ:0,7-1,5) и ГГ 2,2 (95%ДИ:1,4-3,0) по сравнению с ВГ 0,5 (95%ДИ:0,4-0,6) стал объективным критерием оценки тяжести поражения печени у младенцев.

Данные морфометрического и ИГХ исследования гепатобиоптатов у детей первого года позволили выделить отличительные признаки гепатитов. Так, дольковое строение печени, оцениваемое по Desmet, было нарушено во всех группах, однако легкую степень нарушений мы наблюдали при ВГ, а достоверно тяжелую — при КГ и ГГ. Слабо-умеренный фиброз F1-F2 определяли при ВГ в 100,0% случаев, при КГ и ГГ отмечали проявления как умеренного фиброза соответственно у 53,3% и 44,0% больных, так и выраженного фиброза F3-F4 в 1/2 случаев. Таким образом, мы констатируем формирование хронического гепатита у детей до 14,0 месяцев жизни независимо от продолжительности течения заболевания и воздействия разных этиологических факторов. Вероятно, у младенцев гепатит изначально принимает первично-хроническое течение, о чём пишут многие исследователи [22; 49; 93; 100; 108; 119; 152; 165; 185].

Воспалительную инфильтрацию портальной и внутридольковой стромы отмечали во всех исследуемых группах, степень воспаления была выраженной при ГГ в сравнении с КГ и ВГ. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами и эозинофилами. Степень некробиотических изменений была высокой при ГГ, достоверно низкой — при КГ и ВГ. Гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов, который мы обнаружили при ГГ и КГ, является ответной реакцией младенцев на воспаление независимо от этиологии заболевания, способом выражения неспецифической реактивности [158]. Особенностью морфологических находок у детей могут быть не только гигантские клетки, но также очаги экстрамедуллярного кроветворения, которые исчезают в первом полугодии жизни [9; 31; 87; 152; 158; 279; 323]. Известно, что после второго месяца жизни можно выявить ШИК-положительные тельца, характерные для недостаточности α 1-антитрипсина [23; 158].

В нашем исследовании морфологические признаки холестаза определяли при ГГ и КГ. Признаки дуктулопатии регистрировали преимущественно при ГГ у 44,0% больных. Во всех группах были описаны явления перидуктального склерозирования и пролиферации желчных протоков. Признаки кистозного фиброза печени (КФП) достоверно чаще наблюдали в группе ГГ. По-видимому, КФП является характерной особенностью поражения печени при ЦМВ-гепатите [155]. Признаки пигментного гепатоза отмечали при ГГ за счет избыточного накопления железа в гепатоцитах и купферовских клетках, повышенное содержание липофусцина в паренхиме печени определяли при КГ.

Современный уровень понимания возрастных изменений, происходящих в организме, требует объективного осмысления инволютивных процессов, происходящих в органах и тканях человека. Одним из морфологических проявлений старения считается накопление гранул липофусцина в цитоплазме клеток [34; 158]. Этот липидогенный пигмент был впервые описан Р. Вирховым в 1847 году, но до настоящего времени привлекает

внимание исследователей, т.к. однозначной трактовки функциональной роли липофусцина в процессах внутриклеточного обмена не сложилось. Липофусцин представляет собой гликолипопротеидный матрикс, на котором адсорбированы каротиноиды и ферменты митохондрий, лизосом: кислая фосфатаза, АТФ-аза, сукцинатлактатдегидрогеназа и пр. Накопление пигмента наблюдается как в зрелых клетках при старении, так и в молодых делящихся клетках при патологии и может быть обусловлено деструктивными процессами.

Методом ИГХ-анализа мы проводили идентификацию антигенов вирусов в цитоплазме и ядрах гепатоцитов. Частота обнаружения антигенов ВГВ (HBsAg) и ВГС (HCV NS3) составила 75,0%. При ГГ антиген CMV белок pp65 идентифицировали в 81,9% случаев, степень экспрессии белка pp65 была достоверно значимой. Антиген CMV белок p52 выявляли в ядрах гепатоцитов с частотой 77,2%, степень экспрессии антигена была достоверно высокой. У одного больного из группы ГГ был обнаружен антиген HSV 2-го типа. Антиген Эпштейн-Барр вируса EBV LMP1 идентифицировали у трёх (13,6%) больных ГГ. В трёх (5,4%) случаях из 55 наблюдений были выявлены маркёры микст-инфекций: в частности, ассоциации антигенов вирусных инфекций CMV и HCV, CMV и EBV, CMV и HBV.

В нашем исследовании мы определили совокупность клинико-морфологических признаков, характерных для каждой нозологической формы гепатита. Приоритетными маркёрами для ГГ и КГ по сравнению с ВГ стали ахолия, большие размеры правой и левой доли печени, тяжёлая степень нарушения долькового строения печени, признаки пигментного гепатоза, высокий индекс APRI. При КГ отмечали более высокое содержание липофусцина. Для ГГ была характерна спленомегалия, критерием информативности явилось обнаружение антигенов CMVpp65 в цитоплазме и CMVp52 в ядрах гепатоцитов.

В гепатобиоптатах нами был верифицирован маркер апоптоза белок p53. Индукция белка p53 была достоверно высокой в группах ГГ и КГ в более чем 1/2 случаев. Активность белка p53 в группе ВГ была достоверно низкой, а при КГ и ГГ отмечали умеренную, выраженную и высокую степень экспрессии белка p53. Ингибирование апоптоза происходит при помощи белка bcl-2, который мы обнаружили более чем в 60,0% случаев. Активность белка bcl-2 отличалась умеренными проявлениями. Однако, при ГГ наблюдали тенденцию к более выраженной экспрессии белка bcl-2 в интервале 51-80%, в то же время при КГ и ВГ белок bcl-2 определяли слабо, а индекс апоптоза не превышал 20,0%.

При определении тяжести поражения печени у детей грудного возраста мы использовали мультифакторный корреляционный анализ. Информативными оказались восемь клинико-морфологических признаков, являющихся приоритетными для оценки степени тяжести: уровень АлАТ, индекс APRI, размеры левой доли печени по данным УЗИ, степень нарушения

долькового строения печени, инфильтрация внутريدольковой стромы, степень некробиотических изменений, признаки дуктуллопении, ИГА. Таким образом, индекс APRI вошёл в перечень лабораторных маркёров оценки степени тяжести структурных нарушений, происходящих в печени. Эффективность алгоритма распознавания 1-ой степени тяжести поражения печени составила 94,0%, 2-ой либо 3-ей степени — 92,0%.

Нами проведён сравнительный анализ течения гепатитов у 11 детей первого года с исходом в ЦП и 44 детей без исхода в ЦП. Отличительными проявлениями гепатитов с исходом в ЦП стали: затяжная желтуха и гипербилирубинемия более 180,0 мкмоль/л, гиперферментемия с показателями АсАТ более 170,0 ед/л и АлАТ более 150,0 ед/л, холестаз с уровнем прямого билирубина более 60,0%, высокие показатели ГГТП более 250 ед/л. Дебют ахолии наблюдали у 81,8% младенцев в возрасте старше 6-8 недель жизни. Гепатолиенальный синдром был выражен у детей с циррозом печени. При УЗ-обследовании детей с ЦП размер левой доли печени значительно превышал показатели без ЦП, достоверно чаще регистрировали признаки портальной гипертензии, увеличение диаметра портальной вены, проявления асцита. Варикозное расширение вен пищевода 1-2 степени определяли только у пациентов с ЦП. У больных с ЦП отмечали также увеличение размеров селезёнки и повышение радиофармпрепарата (РФП) в ней по результатам скинтиграфии печени, очищение крови от РФП было замедлено у 100,0% детей.

По данным гистологического, морфометрического и ИГХ исследования, статистически значимыми признаками исхода гепатита в ЦП у детей раннего возраста стали: высокая степень некробиотических изменений, выраженная инфильтрация печеночной паренхимы, тяжелые нарушения долькового строения, высокая степень фиброза, поражение билиарной системы с формированием дуктуллопении, перидуктального склероза и холестаза. По результатам дискриминантного анализа с использованием метода комитетов линейных неравенств (консилиума решающих правил) выявлено, что цирроз печени у детей первого года жизни формируется преимущественно на фоне активной ЦМВИ, подтверждённой ИГХ-методом с идентификацией антигена CMVpp65 в цитоплазме гепатоцитов. Клинико-инструментальными критериями прогнозирования исхода гепатитов в ЦП являются дебют ахолии, повышение радиофармпрепарата в селезёнке по данным скинтиграфии печени, портальная гипертензия с увеличением диаметра v.portae по материалам УЗИ. По совокупности признаков уровень значимости отличий группы гепатитов с исходом в ЦП+ от группы гепатитов без исхода в ЦП- составляет $p=0,0001$. Следует отметить, что индекс APRI был высоким у больных с ЦП 2,5 (95%ДИ:2,2-2,8) в сравнении с группой детей без ЦП 1,2 (95%ДИ:1,0-1,5). Иными словами, при показателе индекса APRI более 2,0 единиц мы можем предполагать о формировании у ребёнка продвинутой стадии фиброза печени (F3) и ЦП, при значениях менее 1,5 единиц подозрения о тяжелом фиброзе не правомочны.

В отличие от наших наблюдений, в работе Чуелова С.Б. показано, что при циррозе печени у детей традиционно регистрируются такие признаки, как: внепечёночные знаки, спленомегалия, геморрагический синдром, повышение уровня γ -глобулинов и снижение показателя ПТИ, тромбоцитопения, нарастание индекса соотношения АсАТ/АлАТ, изменения в виде выраженной экзогенности и неоднородности ткани печени по данным УЗИ, портальная гипертензия на фоне сохраняющейся репликации вируса, нарастание синдрома желтухи, признаки декомпенсации с проявлением печеночной недостаточности. Автор утверждает, что концентрация гиалуроновой кислоты и коллагена IV достоверно повышается при циррозе печени [155].

В другом исследовании выявлено, что показатели гиалуроновой кислоты (ГК) и ламинина повышаются с прогрессированием стадии фиброза печени [302]. Авторы утверждают: оценка уровня ГК и ламинина может рассматриваться в ассоциации с величиной индекса APRI, ибо она имеет точность, сравнимую с гепатобиопсией, и может применяться в качестве альтернативного метода у пациентов с ХДЗП, когда проведение биопсии печени неприемлемо по каким-либо причинам.

Экспрессия белков апоптоза FasL, CPP-3, p53, bcl-2 и возможные корреляции с поражением печени описаны у взрослых пациентов [301]. Исследователи показывают, что у больных ХГВ усиление апоптоза гепатоцитов коррелирует со степенью гистопатологических нарушений и биохимической активности, а процесс преждевременной смерти клеток подавляется белком bcl-2. Известно, что в норме белок bcl-2 обнаруживается исключительно в эпителии желчных протоков, постоянно контактирующих с желчью, но не в гепатоцитах.

Считается, что в процессе проникновения вирусов в клетки запуск механизмов апоптоза и антиапоптоза следует рассматривать как защитную реакцию хозяина от патогенов в первом случае и возбудителей от макроорганизма во втором случае. Репликация вирусов в погибающей клетке становится невозможной, поэтому инфекционный агент стремится подавить механизм функционирования апоптоза и сохранить на какое-то время жизнеспособность гепатоцитов. В частности, в исследованиях показано, что кодируемые HС-вирусом антигены ингибируют белок p53, инактивируют каспазы, неструктурный белок NS4B повышает экспрессию ингибитора апоптоза bcl-2, а сердцевинный протеин HCV блокирует митохондриальный путь через усиление экспрессии белка bcl-XL [159]. Выявлено, что некротовоспалительная активность при ХГС коррелирует с уровнем экспрессии белка bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени. По-видимому, блокирование процессов апоптоза играет существенную роль в патогенезе иммунного воспаления и персистенции вируса гепатита С.

Недавно были описаны механизмы персистенции цитомегаловируса, которые заключаются в повышении выживаемости фибробластов, инфицированных вирусом [332]. Авторами показано, что проапоптотические

белки семейства Вах промотируют гибель клеток через усиление выброса цитохрома С из митохондрий в процессе преобразований прокаспазы 9 в каспазу 9, далее прокаспазы 3 в каспазу 3 с деградацией ядерного субстрата в финале. Цитомегаловирус, проникая в фибробласты, гепатоциты и холангиоциты, с помощью UL37-экзона кодирует белок vMIA, который является мощным вирусным митохондриальным ингибитором апоптоза. В ассоциации Вах и vMIA происходит ингибирование белка МАМ, участвующего в мобилизации наружной мембраны митохондрий для инициации процесса апоптоза.

Опубликован результат одного ИГХ-исследования материалов гепатобиопсии у 19 детей раннего возраста, где с помощью моноклональных антител проводили идентификацию позднего антигена ЦМВИ (CMV-LA) и латентного мембранного протеина ЭБВИ (LMP-1), а также верификацию ДНК CMV, EBV либо HHV6-го типа методом ПЦР [71].

По материалам морфологических исследований мы отмечаем детали, позволяющие различить нозологические формы гепатитов у детей, инфицированных в результате перинатального контакта. Так, у $\frac{3}{4}$ больных герпесвирусными гепатитами в момент проведения биопсии печени в возрасте 2,5-7,0 мес. регистрируется слабая, умеренная либо тяжелая степень фиброза печени (F1-F3), а формирование цирроза печени (F4) происходит динамично в ускоренных темпах в течение первого года жизни. Достоверно чаще при гепатитах CMV-этиологии наблюдаются структурные нарушения гепатобилиарной системы, как: высокая степень некробиоза гепатоцитов, холангиолит, перидуктальный склероз, дуктулопения, выраженная либо высокая степень экспрессии белков индукции p53 и ингибирования bcl-2 апоптоза гепатоцитов. В результате таких преобразований активируется фиброзогенный потенциал печени, создаются предпосылки для формирования хронического активного гепатита, внутри- и внепечёночной обструкции и холестаза, появляется высокая вероятность трансформации гепатита в цирроз печени. В случаях же с врождёнными вирусными гепатитами В и С определяется слабовыраженная степень некробиоза гепатоцитов, поражение билиарной системы минимальное, нет проявлений холестаза, фиброзогенный потенциал печени индуцирован слабо (F1-F2), при этом отмечается низкий либо умеренный уровень активации белков апоптоза.

Резюмируя вышеизложенные факты и анализируя результаты собственных клинических исследований, принципиально важным аспектом для врачей амбулаторно-поликлинического звена становится предложение оптимальных вариантов терапевтической коррекции гепатитов у детей раннего возраста. Таким образом, оптимизация протоколов лечения гепатитов у детей, инфицированных при перинатальном контакте, является приоритетной задачей педиатрии в современных условиях.

Глава 3.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ

3.1. Этиотропная терапия инфекционных гепатитов

Фиброз печени является обратимым процессом [86; 105; 126; 155]. В настоящее время разрабатываются и внедряются протоколы антифибротической терапии. При этом следует устранить действие причинного(-ых) фактора(-ов), например, начать противовирусную терапию (ПВТ), уменьшить воспаление, провести антиоксидантную защиту мембран клеток, подавить активность клеток Ито с целью уменьшения профиброгенного потенциала печени [86; 98; 313]. Вирусная нагрузка является одним из ключевых факторов, определяющих исход и темпы прогрессирования заболевания, а также ответ на ПВТ [7; 8; 44; 218; 278]. Выявлена прямая связь между уровнем виремии и заболеваемостью гепатоцеллюлярной карциномой при ХГВ, причём эта зависимость наблюдается у лиц с нормальным значением АлАТ и без признаков ЦП [44; 256]. Аналоги нуклеозидов в цитоплазме гепатоцитов блокируют обратную транскрипцию ДНК HBV с прегеномной м-РНК, ингибируют полимеразу вируса, что приводит к быстрому снижению количества вирусных частиц в крови [187; 204; 263]. Ламивудин признан полезным для предупреждения долгосрочных вирусологических и биохимических реакций, однако возникновение вирусных мутаций на ПВТ составляет 14-32%, генотип HBV также может влиять на эффективность лечения [169; 187; 204; 291]. Процесс подавления репликации вируса растянут по времени, а содержание HBsAg при отсутствии возбудителя в крови обусловлено интеграцией ДНК HBV в геном клетки хозяина. Поэтому HBsAg не следует считать суррогатным маркёром циркулирующей ковалентно замкнутой ДНК HBV, как предполагалось ранее [44]. Терапия ХГВ ламивудином в течение 48 недель сопровождается снижением ИГА и степени фиброза, уменьшением уровня экспрессии ММП-7 и -9 в гепатоцитах, пролиферативной активности клеток Ито и фибробластов, подавлением ангиогенеза в строме [105].

Дети и подростки 2-18 лет, которые серопозитивны по HBsAg более шести месяцев, имеют гиперферментемию и ДНК HBV в крови более трёх месяцев, могут быть кандидатами на проведение ПВТ [22; 47; 65; 137; 144; 194]. Прогностическими маркёрами успешного ответа являются повышенный уровень АлАТ до старта ПВТ, показатели фиброза не более 3 баллов, низкая вирусная нагрузка. Клинические исследования с использованием энтекавира у детей находятся в процессе проведения испытаний, в том числе в нашей стране. Эффективность лечения ламивудином зависит от продолжительности заболевания, а УВО достигается в 53,8% случаев при стаже 3-5 лет, 42,9% — 6-9

лет, 33,3% — 10-14 лет по сравнению с контролем, где у 100% нелеченных больных сохраняется репликация HBV [99].

Вопросы лечения ХГС у детей стали актуальными последние 15 лет. Целью является не только достижение КЛР и подавление репликации HCV, но и профилактика формирования раннего ЦП у ребёнка и гепатоцеллюлярной карциномы в будущем [32; 36; 103; 114; 144; 163]. Установлено, что поздний старт ПВТ значительно снижает шансы на элиминацию HС-вируса и ухудшает прогнозы. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) сохраняется у 29-35% детей при монотерапии Рофероном-А® в течение шести месяцев, при лечении на протяжении 12 мес. — у 23-30% пациентов. Вероятность достижения длительной ремиссии выше при низкой степени виремии и раннем дебюте ПВТ. На старте лечения в условиях низкой вирусной нагрузки первичная ремиссия достигается у 72% больных, при высоком уровне виремии более 10^6 копий/мл — у 37% детей.

В другом исследовании у детей при ХГС применяли свечи Виферона® в комплексе с Ремантадином® либо Фосфогливым® [56]. Препарат Фосфоглив® представляет собой симбиоз фосфатидилхолина с мембраностабилизирующим действием и соли глицирризиновой кислоты, вызывающей продукцию IFN- γ . Суппозитории для ректального введения относят к лекарственным формам, предпочтительным в педиатрии [130]. Свечи Виферона® зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств РФ, возрастных ограничений нет. Диагностическое значение маркёров фиброза ГК и коллагена IV изучали у 30 детей, больных ХВГ и получивших препарат Виферон® в течение шести месяцев, в сравнении с группой контроля у 13 пациентов, не подвергавшихся ПВТ [93]. Отмечается снижение концентрации сывороточных маркёров фиброза, в группе контроля выявляется тенденция к нарастанию уровня ГК. Проведена оценка иммунного ответа у 21 ребёнка ХГВ и 24 детей ХГС [111]. Монотерапия Вифероном® приводит к повышению числа CD3, CD4, CD16 лимфоцитов, снижению уровня CD34, CD95 клеток, IgG, ЦИК. У детей с ХВГ, получивших Виферон®, в сравнении с пациентами, пролеченными базисной терапией, выявлено достоверное снижение показателя вирусной нагрузки, причём наиболее значимо этот процесс происходит у больных с исходно низкими значениями виремии [7]. Авторы также отмечают отчётливое повышение содержания CD4 и CD3 клеток.

В исследовании, проведённом у взрослых с ХГС, комбинированная терапия пегилированным интерфероном- α (Пег-IFN- $\alpha 2a$) и рибавирином приводит к положительной динамике морфологических данных: отмечается тенденция к уменьшению фиброза печени и снижению активности некротовоспалительного процесса [105]. Благоприятными прогностическими факторами УВО являются исходная активность АлАТ и высокий показатель индекса гистологической активности (ИГА), а у больных с фиброзом F1-F2 он наступает чаще, чем с фиброзом F3. Клиническими исследованиями доказана безопасность и эффективность комбинированной терапии ХГС у детей: Пег-

IFN- $\alpha 2b$ — 60 мкг/м²/нед либо Пег-IFN- $\alpha 2a$ — 100 мкг/м²/нед с рибавирином 15 мг/кг/сут, при этом получено официальное разрешение к их использованию в возрасте от 3-х до 18 лет в США с 2008 г., в странах Евросоюза — 2009 г., в России — 2011 г. [36; 98; 163] Главной задачей ПБТ является формирование стойкого вирусологического ответа (СВО), свидетельствующего о подавлении репликации РНК HCV. Авторами представлены результаты исследования комбинированной терапии ПегИнтроном® и Ребетолом® у 26 больных ХГС в возрасте 3-17 лет. Выявлено, что у пациентов с генотипом 1 непосредственный вирусологический ответ (НВО) достигнут в 71,5% случаев, при генотипах 2 и 3 устойчивый вирусологический ответ получен у 83,3% больных. Авторы указывают на хорошую переносимость противовирусных препаратов в детском возрасте. На моделях с животными показано, что при HCV-инфекции блокирование CD4-лимфоцитов антителами индуцирует появление квазивидов, содержащих ускользающие мутации, что способствует персистенции вируса. Установлено, что однородная популяция квазивидов приводит к низкой эффективности ПБТ, а при многообразии квазивидов отмечается устойчивый вирусологический ответ [72].

Лечение герпесвирусных инфекций у детей базируется на опыте применения нуклеозидных аналогов: ацикловира, валацикловира, фамцикловира, которые фосфорилируются под влиянием вирусной тимидинкиназы, клеточных киназ и затем селективно ингибируют вирусную ДНК-полимеразу [174; 210; 287; 305]. Считается, что ацикловир имеет крайне низкую эффективность в отношении герпес-вирусов HHV6-го и 7-го типов, валацикловир *in vitro* проявляет свою активность против вирусов простого герпеса HSV1-го и 2-го типов, вируса ветряной оспы, EBV и CMV, фамцикловир успешно действует на мутантные штаммы вируса простого герпеса, подавляя нейровирулентность вирусов [17; 96; 150; 287]. Существует мнение, что благоприятный исход заболевания обеспечивается назначением ПБТ на период не более трех недель [17; 116; 124; 210; 218; 269].

В 2010 году опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования фармакокинетики, дозы и безопасности детской формулы фамцикловира у 18 детей первого года жизни при ВПГИ, при этом 44,4% младенца имели дисфункцию кишечника [305]. Успешными в терапии герпесвирусных инфекций считают препараты ганцикловира, в том числе оральные его формы как валганцикловир, они подавляют репликацию вирусов ЦМВИ, ЭБВИ, HHV6-го типа [210; 218; 265; 274, 286]. Показано, что большинство пострадавших детей грудного возраста (63,6%) в Канаде, имеющие неврологические осложнения, не получали ганцикловир, при этом авторы подчёркивают необходимость повышения осведомлённости педиатров о проведении оптимальной терапии для симптоматической формы ЦМВИ [322]. В другом исследовании авторы констатируют участие врождённой ЦМВИ в формировании $\frac{1}{3}$ всех случаев нейросенсорной тугоухости, экономическое

бремя от которых в США ежегодно превышает \$2 млрд. [274]. В рандомизированных контролируемых исследованиях лечение ганцикловиром в течение шести недель по схеме 6 мг/кг внутривенно каждые 12 часов приводит к нейтропении в 60% случаев. Проведена оценка эффективности применения валганцикловира в терапии переднего увеита, вызванного ЦМВИ, при этом у 38,5% пациентов отмечается рецидив заболевания [269]. Изучали возможность лечения CMV-ретиinitа у взрослых пациентов комбинированной терапией ганцикловира и фоскарнета при отсутствии эффекта от монотерапии [222]. В условиях *in vitro* было доказано наличие синергии препаратов против резистентного штамма цитомегаловируса.

Основными недостатками противовирусных препаратов являются: высокая токсичность, ограниченная биодоступность, формирование лекарственной устойчивости при длительном их применении [63]. Группа авторов провела *in vitro* и *in vivo* оценку эффективности экспериментальной схемы мультимодальной терапии герпесвирусных инфекций новой лекарственной формой Виферона® в виде раствора для местного применения в сочетании с известными противовирусными препаратами, как ганцикловир (Цимевен®) и ацикловир (Зовиракс®). Установлено, что использование Виферона® в концентрации 20000 МЕ/мл ингибирует ЦМВИ на 83%. Показано, что Виферон® усиливает специфическую противовирусную активность препаратов, позволяя снизить эффективную ингибирующую концентрацию для ганцикловира в 3 раза, для ацикловира — в 20 раз. В эксперименте *in vivo* продемонстрировано, что он не оказывает токсического влияния на организм животных. Однократное введение новой лекарственной формы Виферона® защищает 60% животных от летальной дозы герпесвирусов (20 ЛД₅₀) спустя 24 часа после внутрибрюшного заражения мышей. Авторы считают, что высокий протективный эффект мультимодальной терапии летальной герпесвирусной инфекции *in vivo* обусловлен синергидным характером взаимодействия использованных препаратов. Опытом работы с препаратом Виферон® делятся и другие авторы [17; 19; 130].

В исследовании Кравченко Л.В. (2011) проведена оценка эффективности терапии ВПГИ с применением комплекса препаратов ацикловира, Иммуновенина® и Ликопида® в течение трех недель у 18 новорождённых в сравнении с группой контроля 17 детей, получивших только ацикловир [66]. У пациентов основной группы после ПВТ отмечено достоверное снижение продолжительности желтухи, проявлений везикулопустулёза, лимфаденита, гепатомегалии, гипотрофии и частоты ОРВИ в анамнезе в сравнении с группой контроля. После лечения повышается уровень CD3⁺, CD8⁺ лимфоцитов и снижаются показатели CD20⁺ клеток. Об эффективности применения иммуномодулирующего препарата Ликопид® в терапии CMV-гепатита сообщают и другие авторы [131; 132]. Динамика иммунологических показателей прослеживается в исследовательской работе под руководством Ивановой В.В. (2008), где описано 12 (26,7%) случаев герпес-

гепатитов у 45 обследованных с перинатальной герпесвирусной инфекцией. Показано, что у детей, получивших монотерапию Ликопидом® или комплекс Виферона® с Ликопидом®, уменьшается абсолютное содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ по сравнению с контролем. Использование Ликопида® в протоколах лечения приводит к достоверному увеличению числа В-клеток с фенотипом CD21+, а относительный лимфоцитоз сопровождается повышением количества Т-клеток с фенотипами CD25, CD95. При монотерапии Ликопидом® отмечается достоверное увеличение концентрации IgG, а после применения комплекса Ликопида® и Виферона® достоверно нарастает численность CD4+ и CD8+ лимфоцитов, повышается содержание IFN-α и функциональная активность Т-клеток в реакции бласттрансформации на фитогемагглютине. При ЦМВИ показана терапевтическая эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения [5; 14; 23; 116].

Лечение гепатитов при микоплазмозе принципиально не разработано. Микоплазмы чувствительны к действию макролидов, в частности 15-членному азитромицину и 16-членному спирамицину, которые разрешены к применению в педиатрической практике. Макролиды связываются с 50S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, в результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка [85; 164]. Как следствие, прекращается процесс сборки белковой молекулы бактерий. Устойчивость возбудителей к макролидам определяется модификацией мишени их действия под влиянием метилазы либо активным эффлюксом препарата из микробной клетки. Внутриклеточные концентрации макролидов в десятки раз превышают внеклеточные, поэтому они успешно применяются для подавления размножения микроорганизмов с внутриклеточным паразитированием: микоплазм, уреаплазм, хламидий, токсоплазм.

Родственная пересадка печени обеспечивает трехлетнее выживание реципиентов в 89% случаев [148]. Ведущее место в структуре осложнений, связанных с реконструкцией и имплантацией донорских фрагментов печени, принадлежит билиарным осложнениям, частота которых достигает 15%. Профилактика и лечение осложнений после операции, связанные с ЦМВИ, ЭБВИ и HHV6-го типа, значительно улучшили показатели выживаемости реципиентов в разные сроки после трансплантации печени [23; 59; 265]. В настоящее время использование лекарственного средства валганцикловир (Вальцит®) позволяет сохранить исходную дозу иммуносупрессивных препаратов, применяемых в современной трансплантологии.

3.2. Лечебное питание младенцев

Естественное вскармливание является важным аспектом формирования здоровья и гармоничного развития ребёнка в первый год жизни. Дети, рожденные в группе риска перинатального инфицирования, не

могут быть отлучены от грудного кормления, за исключением наличия ВИЧ-статуса у матери. В случае ЦМВ-носительства риск передачи вируса цитомегалии через грудное молоко остается высоким [321]. При обнаружении возбудителя методом ПЦР в молоке матери, в индивидуальном порядке с целью подавления репликации вируса у женщины, рекомендуется провести превентивную терапию ацикловиром в комбинации с вифероном в течение 14-21 дней. При первичной инфекции простого герпеса у матери прекращать вскармливание младенца грудным молоком не имеет смысла, т.к. проникновение вируса в молоко маловероятно, исключения составляют случаи расположения герпетических высыпаний на поверхности молочной железы [116; 237]. Вирусы гепатитов В, С с грудным молоком не передаются, риск заражения сохраняется лишь при наличии глубоких трещин сосков у лактирующей женщины и высокой вероятности «гемофагии» ребёнком [33; 108; 109; 324; 325].

Лечебное питание целесообразно назначать младенцам для обеспечения нормального темпа роста [24; 31]. Дети имеют нарушения белок синтетической функции печени и кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. На фоне прогрессивно нарастающей функциональной недостаточности печени развиваются гипотрофия, стеаторея, ахолия, геморрагический синдром, отмечается уменьшение уровня белка и фракций факторов свертывания крови. Для повышения энергетической ценности продукта питания, снижения затрат на расщепление белков и усвоения аминокислот лечебная смесь должна содержать высоко гидролизованные белки и средне-цепочечные триглицериды (СЦТ). Всасывание СЦТ не зависит от содержания желчи в кишечнике, они абсорбируются без участия желчных кислот. Поступая в печень, СЦТ включаются в метаболизм жирных кислот без участия транспортной системы карнитина и способствуют образованию энергии в митохондриях в два раза быстрее, чем триглицериды. Такая позитивная совокупность ингредиентов содержится в смесях Хумана ЛП+СЦТ, Алфаре [23]. Дети, получающие лечебные смеси по жизненным показаниям, хорошо переносят продукт, у больных с врождёнными прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы улучшается нутритивный статус.

3.3. Патогенетическая терапия при холестазах

При холестатических заболеваниях печени характерно снижение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов вследствие замедления процессов образования и выведения желчи в кишечник. Важной составляющей патогенетической терапии является применение жирорастворимых витаминов А, Е, Д, К в лечебных дозах и минералов Са, Р, Zn [23; 24]. С целью диагностики дефицита и коррекции витаминно-минерального комплекса у детей с патологией печени регулярно проводится оценка гематологических

показателей, как: протромбиновое время, уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, концентрации витамина Д и пр.

Патогенетической основой лечения затяжной желтухи и холестаза являются препараты с содержанием урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Показано, что УДХК подавляет активность ц-АМФ, коэнзима А, экспрессию белка-р53 и проявления фагоцитоза, ингибирует синтазу оксида азота [261]. Холеретическое действие УДХК сопровождается билиарной секрецией бикарбонатов, как продемонстрировано при экспериментальном циррозе печени [158; 293]. Сферой применения УДХК являются не только желчекаменная болезнь и хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) различной этиологии, но также билиарная атрезия, синдром Алажилль, болезнь Кароли, холестаз на фоне полного парентерального питания [23; 80]. Получен положительный эффект при лечении лекарственных поражений печени, имеются данные об антиканцерогенном влиянии препарата при воспалительных заболеваниях кишечника. Доказано также, что УДХК оказывает противовоспалительный, антиапоптотический и антифибротический эффект. В метаанализе 27 клинических исследований УДХК демонстрируется существенное снижение активности ферментов на фоне лечения острого и хронического гепатитов.

Опубликованы результаты проспективных исследований у 101 младенца $2,8 \pm 1,7$ месяцев жизни, которым назначали УДХК в суточной дозе 40 мг/кг в течение 48-72 часов с целью проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита [277]. В то же время, в Египте за период 1985-2005 гг. были проанализированы истории болезни 496 младенцев с неонатальными гепатитами и 97 с гипоплазией желчных протоков с целью определения целесообразности назначения препаратов УДХК и нехирургической коррекции холестаза [262]. У 46,5% пациентов с неонатальным гепатитом и 23,9% больных с гипоплазией желчных протоков монотерапия оказалась unsuccessful, а 4,1% и 0,8% детей соответственно погибли. Авторы пришли к заключению, что длительная терапия только УДХК не дает достаточного основания для позитивного прогноза при коррекции холестаза, особенно в ситуациях неонатального гепатита.

Включение в комплексную терапию заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза, препаратов УДХК, лечебного питания с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов и жирорастворимых витаминов достоверно чаще способствует купированию тяжести патологических проявлений со стороны гепатобилиарной системы и предупреждает формирование различных осложнений, в частности кровотечений вследствие дефицита витамина К или рахита, как следствие дефицита витамина Д [23; 89].

3.4. Оптимизация протоколов лечения гепатитов у детей раннего возраста

В настоящей работе были проанализированы результаты клинического наблюдения протоколов лечения гепатитов у детей раннего возраста, в частности проведены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) при врождённом гепатите С, герпесвирусных гепатитах и исследования по типу «случай-контроль» при гепатитах на фоне микоплазмоза и врождённом гепатите В. Назначение противовирусной (ПВТ) либо антибактериальной (АБТ) терапии не могло быть утаено от родителей и от участковых педиатров, поскольку активная либо выжидательная лечебная тактика требуют проведения различных действий от участников эксперимента. Лаборанты, которые исследовали показатели крови, не были информированы о схемах назначаемого лечения и ожидаемых результатах. Выбор протокола напрямую зависел от согласия родителей проводить ту или иную схему лечения (табл. 15).

Протокол «А» состоял из базисной схемы лечения, построенной на схеме посиндромной терапии, в которой назначали также препараты на основе урсоедоксихолевой кислоты (УДХК). Известно, что препараты на основе УДХК используются педиатрами для купирования синдромов желтухи и холестаза, а в процессе лечения происходит нормализация размеров печени, снижается уровень ферментов. УДХК оказывает цитопротективное, холеретическое и антиапоптотическое действие, при этом наступает противовоспалительный и антифибротический эффект. Учитывая вышеизложенное, в протоколе «А» назначали препарат Урсофальк® суспензия в суточной дозе 10-12 мг/кг в течение четырёх недель, курс лечения повторяли 1-2 раза при отрицательной динамике болезни.

При проведении протокола «В» придерживались принципа назначения ПВТ либо АБТ, направленной на подавление репликации возбудителей TORCH-инфекций, в комплексе с УДХК. Известно, что интерферон-α обладает способностью подавлять репликацию вирусов в клетке, вызывают иммуномодулирующее и антипролиферативное действие, оказывают антифибротический эффект при хронических вирусных гепатитах.

Наиболее важными прогностическими факторами эффективности интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей являются:

- 1) незначительная продолжительность болезни от шести до 24 месяцев;
- 2) наличие умеренной активности трансаминаз;
- 3) наличие низкой или умеренной гистологической активности в печени;
- 4) наличие маркёров репликации вирусов, вирусная нагрузка HBV или HCV в крови ниже 10^5 ММЕ/мл;

- 5) отсутствие факта наличия микст- или суперинфекции, в том числе вирусами гепатита дельта или ВИЧ;
- 6) отсутствие противопоказаний в виде наличия судорог, тяжелых суб- или декомпенсированных заболеваний ЦНС, острого гепатита, синдрома холестаза или желтухи, печеночной недостаточности, лейкопении менее 2000/мл, нейтропении — 1000/мл, тромбоцитопении — 100 000/мл, анемии с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л.

При ВГВ противовирусную активность проявляет ламивудин, а именно: в инфицированной клетке нуклеозидный аналог способен фосфорилироваться в трифосфат, который встраивается в растущую цепь ДНК HBV и прерывает процесс репликации новых вирусных частиц. Препарат хорошо переносится пациентом, не вызывает побочных явлений (табл. 15). Зеффикс® (ламивудин) назначали ежедневно однократно утром в суточной дозе 3 мг/кг, но не более 100 мг в день, на протяжении 12-18 месяцев.

Апробацию комбинированной схемы лечения врождённого гепатита С по протоколу «В» проводили при раннем дебюте заболевания, в возрасте 8-10 мес. (табл. 15). Назначали препарат Виферон®, который вводили ректально однократно вечером в дозе 3 млн ед/м² поверхности тела больного в течение первых 14 дней ежедневно, затем через день на протяжении 12-18 месяцев. Детям раннего возраста при ВГС в качестве второго противовирусного лекарственного средства применяли ре(-и)мантадин в форме суспензии Орвирем®, ежедневно в суточной дозе 5 мг/кг, однократно после завтрака в течение 8-12 месяцев. Препарат Урсофальк® назначали в суточной дозе 20 мг/кг, суспензию давали во время или после еды 2-3 раза в день на протяжении 12-18 мес.

В клинической практике педиатра до настоящего времени существует эмпирический подход при выборе лекарственных средств для лечения герпесвирусных инфекций. Оптимальный режим подавления репликации вирусов в клетке, по нашему мнению, достигается комплексной программой действия на инфекционный агент (табл. 15).

Таблица 15

Протоколы лечения гепатитов у детей раннего возраста

Протокол А	Протокол В	Протокол С
Базисная терапия Урсофальк® суспензия 10-12 мг/кг·сут однократно 4 недели, возможен повторный курс лечения	Лечение гепатита С 1) Виферон® 3 млн. ед/м ² - 14 дней ежедневно, затем через день, 12-18 мес. 2) Орвирем® (ремантадин) 5 мг/кг·сут, ежедневно после завтрака, 9-12 мес. 3) Урсофальк® сусп. 20 мг/кг·сут, 2-3 раза в день п/еды, 12-18 мес.	Лечение гепатита С 1) Виферон® 3 млн. ед/м ² - 10 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю, 6-9 мес. 2) Урсофальк® сусп. 10-12 мг/кг·сут, 2-3 раза в день п/еды, 6-9 мес.
	Лечение герпесвирусных гепатитов 1) Виферон® 50 тыс.ед/кг - 10 дней ежедневно, затем через день, 6-9 мес. 2) Ацикловир-акри® (Зовиракс®) 50 мг/кг·сут 3-4 раза в день п/еды (до двух лет не более 400 мг/сут), 6-9(12) недель 3) Урсофальк® сусп. 20-30 мг/кг·сут, 2-3 раза в день п/еды, 6-9 мес.	Лечение герпесвирусных гепатитов 1) Виферон® 150 тыс.ед 2 раза в день: 10 дней ежедневно, затем 1 раз в день 10 дней ежедневно, затем - 10 дней 2 раза в неделю 2) Ацикловир 50 мг/кг·сут 4 раза в день п/еды, 10-14 дней 3) Урсофальк® сусп. 10 мг/кг·сут, 1-2 раза в день, 1 мес.
	Лечение гепатитов при микоплазмозе 1) Ровамицин® (спирамицин) 100 тыс.ед/кг·сут 2 раза в день - 7 дней ежедневно. Затем Сумамед® (азитромицин) курсовая доза 30 мг/кг - 3 дня по схеме: 1-й, 7-й, 14-й дни 2) Виферон® 50 тыс.ед/кг - 10 дней ежедневно, затем через день, 3 мес. 3) Урсофальк® сусп. 20 мг/кг·сут, 2-3 раза в день п/еды, 3 мес.	-
	Лечение гепатита В 1) Виферон® 3 млн. ед/м ² - 14 дней ежедневно, затем через день, 12-18 мес. 2) Зеффикс® (ламивудин) 3 мг/кг·сут, ежедневно после завтрака, 12-18 мес. 3) Урсофальк® сусп. 20 мг/кг·сут, 2-3 раза в день п/еды, 12-18 мес.	

Персонализированный протокол лечения герпесвирусных гепатитов содержал предложение по использованию препаратов, рекомендуемых в отечественной педиатрической практике и не обладающих токсическим действием при длительном применении. В частности, в протоколе персонализированной терапии CMV-гепатитов у детей первого года жизни проводили курс Виферона® в комплексе с ацикловиром и УДХК. Препарат Виферона® рекомендовали в суточной дозе 50 тыс.ед/кг, ректальные суппозитории вводили в течение 10 дней ежедневно, затем через день в течение 6-9 месяцев. Противовирусный препарат Ацикловир-Акри® является ациклическим аналогом гуанина, природного компонента ДНК, обладает селективным действием и активен в отношении герпес-вирусов. Исследования, проведённые *in vitro*, показали, что вирусы герпеса чувствительны к высоким дозам ацикловира, но в меньшей степени, чем к ганцикловиру и фоскарнету. Продолжительность терапии ациклическими нуклеозидами подбирали индивидуально, завершали при исчезновении маркёров репликации на фоне нормализации уровня трансаминаз. Курс ацикловира проводили в течение 6-9 недель: рекомендуемую дозу 50 мг/кг делили на три приёма, суточная доза у детей раннего возраста не превышала 400 мг. Этиотропное лечение HSV-, EBV- и HHV6- гепатитов принципиально не отличалось от вышеизложенного протокола персонализированной терапии CMV-гепатитов. Для лечения герпесвирусных гепатитов препарат Урсофальк® суспензия рекомендовали в суточной дозе 20-30 мг/кг в течение 6-9 месяцев.

Лечение гепатитов при микоплазмозе по протоколу «В» направлено на элиминацию бактерий, а лекарственные средства из группы макролидов позволяли получить клинико-лабораторную ремиссию (КЛР). Препараты Ровамицин® и Сумамед® назначали последовательно по следующей схеме: курс спирамицина проводили семь дней в суточной дозе 100 тыс.ед/кг, затем больному давали азитромицин курсовой дозой 30 мг/кг по схеме 1-й, 7-й и 14-й дни. На протяжении трех месяцев вводили свечи Виферона® из расчёта 50 тыс.ед/кг по схеме: 10 дней ежедневно, затем через день. Дети с затяжной желтухой и синдромом цитолиза наряду с макролидами получали суспензию Урсофалька®.

Протокол «С» отличался от протокола «В» короткими курсами ПВТ HCV-гепатита и ГГ, меньшими дозами назначаемых препаратов (табл. 15). В связи с отсутствием нормализации уровня АсАТ и АлАТ, применяли последовательные схемы назначения протоколов «А», затем «В». При проведении клинических исследований «с перекрытием», т.е. если пациент получал последовательно один, потом другой протокол, курсы лечения разделяли периодом короткого прерывания и наблюдения не менее 6-8 недель. Этот перерыв позволял рассеять остаточные эффекты воздействия предыдущего протокола лечения.

3.5. Лечение вирусных гепатитов у детей

Рандомизированные проспективные контролируемые исследования способов лечения врождённого гепатита С проводили у 43 детей раннего возраста. При создании персонализированной программы лечения гепатитов у детей первого года жизни были разработаны критерии отбора больных, система мониторинга качества и оценки эффективности ПВТ и АБТ. Лечение назначали после обнаружения маркёров репликации вирусов либо микоплазм. До старта ПВТ, АБТ у детей отмечали гиперферментемию, увеличение уровня щелочной фосфатазы, наблюдали гепатолиенальный синдром. Мониторинг клинико-лабораторных показателей проводили регулярно с частотой один раз в три недели до наступления стойкой биохимической ремиссии, затем на протяжении 12 месяцев — один раз в квартал (табл. 16). Маркёры TORCH-комплекса контролировали через 3, 6-9, 12, 18-24, 36 месяцев от начала ПВТ либо АБТ.

Таблица 16

Схема контроля эффективности противовирусной терапии

№ п/п	Метод исследования	Частота обследования
1.	Биохимический анализ крови: билирубин и фракции, АлАТ, АсАТ	Первый месяц — через каждые 15 дней. Затем — один раз в три недели до стойкой нормализации уровня АлАТ, АсАТ. В последующем — один раз в месяц до отмены ПВТ и один раз в квартал в течение 12 мес. после завершения лечения, в 36 и 42-48 мес.
2.	Общий анализ крови	Первый месяц — через каждые 15 дней, затем один раз в два месяца до завершения лечения. После отмены ПВТ контроль через 3 и 6 мес.
3.	Общий анализ мочи	Один раз в квартал при ПВТ, затем по необходимости
4.	Биохимические маркёры холестаза: ГГТП, щелочная фосфатаза	Контроль через 1, 3-6, 12 и 18 мес. на фоне проведения лечения и через 6 мес. после отмены ПВТ
5.	ИФА, ПЦР	Маркеры репликации контролировали через 3, 6-9, 12 мес. от начала ПВТ и 6, 12, 24 мес. после отмены лечения
6.	Гормоны щитовидной железы (ИФА)	Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) определяли через 3 и 12 мес.
7.	УЗИ органов брюшной полости и почек	Контроль размеров печени, почек, селезёнки, содержимое желчного пузыря проводили до старта ПВТ, в возрасте 12, 24, 36 мес.

В качестве плацебо-контроля использовали протокол «А»: десять детей (n10) с врождённым HCV-гепатитом получили препарат Урсофальк®-суспензия

в суточной дозе 10-12 мг/кг в течение 3,0 (1,5;4,5) мес. Гиперферментемия у детей с ВГС дебютировала после четырёх месяцев, печень была увеличена у всех пациентов (рис. 72).

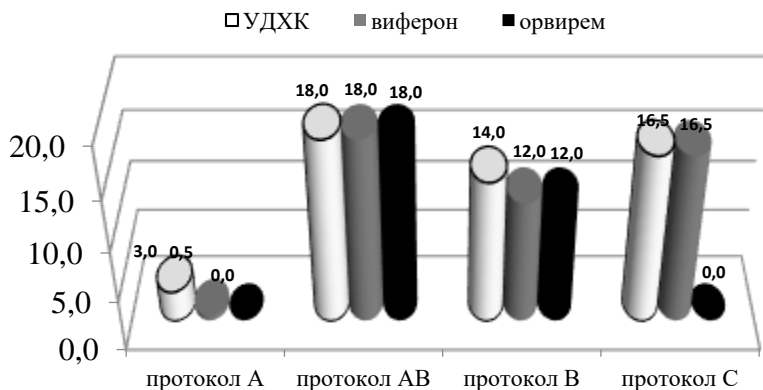


Рис 72. Содержание протоколов лечения врождённого гепатита С и продолжительность назначения препаратов, мес.

Протокол «АВ» проводили 11 детям (n11) после неудачной попытки базисной терапии продолжительностью 1,5 (1,0;3,5) месяца. В этой группе дебют ПВТ по протоколу «В» состоялся позднее, в возрасте 18,0 (15,5;23,0) мес., $r_{B-AV} < 0,000$. Лечение длилось 18,0 (12,0;18,0) месяцев, где $r_{B-AV} > 0,05$. Апробацию комбинированной схемы лечения по протоколу «В» проводили у восьми детей. Для протокола «В» придерживались принципа раннего назначения противовирусных препаратов, подавляющих репликацию НС-вируса, в возрасте 8,0 (6,0;9,0) мес. Применяли препарат Виферон®, который вводили ректально однократно вечером в дозе 3 млн. ед/м² поверхности тела больного в течение первых 14 дней ежедневно, затем через день на протяжении 12,0 (12,0;15,0) месяцев. Детям раннего возраста в качестве второго противовирусного препарата использовали ремантадин в форме суспензии Орвирем®, ежедневно в суточной дозе 5 мг/кг, однократно после завтрака в течение 12,0 (12,0;13,0) месяцев. Препарат Урсофальк® назначали в суточной дозе 20 мг/кг, суспензию давали во время или после еды 2-3 раза в день на протяжении 14,0 (12,0;16,0) месяцев. По протоколу «С» ПВТ получили 14 детей (n14): монотерапия интерфероном-α стартовала в возрасте 8,0 (5,5;12,0) и продолжалась 16,5 (10,5;18,0) месяцев на фоне приёма суспензии Урсофальк®, где $r_{B-C} > 0,05$.

На фоне базисной терапии в течение пяти недель произошла нормализация показателей билирубина у детей с протоколом «А» и «В»,

активность трансаминаз сохранялась высокой у всех больных HCV-гепатитом (рис. 73).

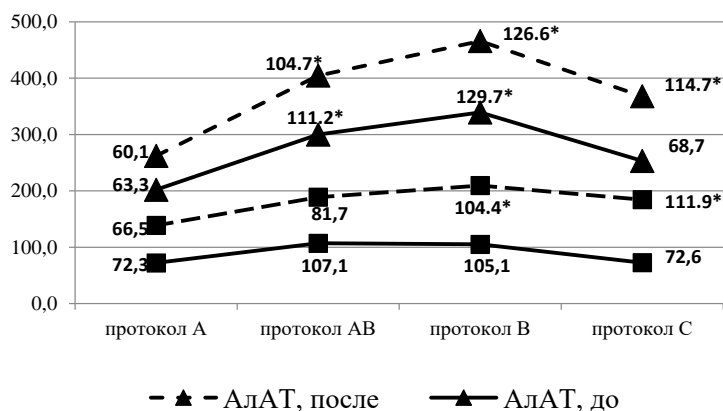


Рис. 73. Гиперферментемия у детей первого года жизни на фоне базисной терапии HCV-гепатита, ед/л (* — критерий $p < 0,05$ в сравнении с протоколом А)

По данным объективного осмотра больных HCV-гепатитом, получивших лечение по протоколу «АВ» и «В», произошла нормализация размеров печени и селезёнки, $p < 0,000$ (рис. 74, 75).

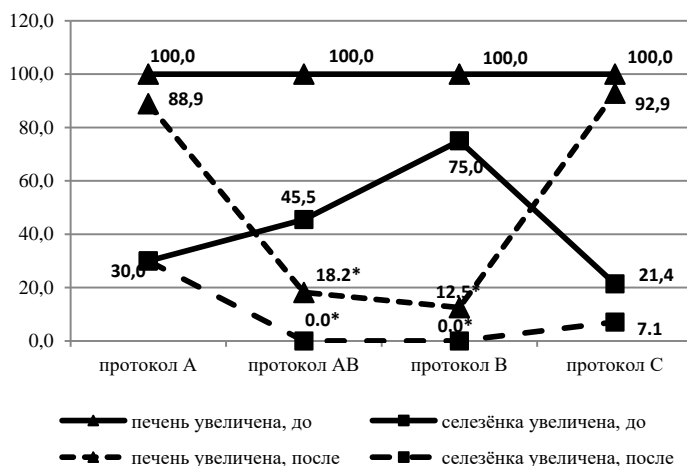


Рис. 74. Динамика гепатолиенального синдрома у детей по протоколам лечения HCV-гепатитов, % (* — критерий $p < 0,05$)

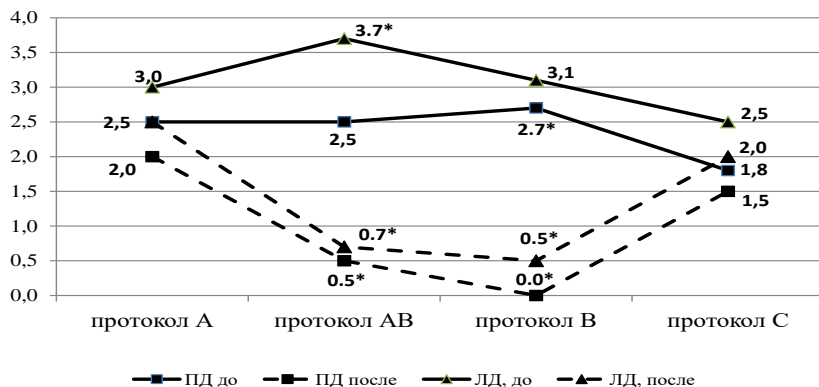


Рис. 75. Динамика размеров правой и левой доли печени до и после лечения HCV-гепатитов у детей, см. (* — критерий $p < 0,05$)

По данным биохимического обследования, у пациентов в процессе проведения ПВТ по протоколам «АВ» и «В» наблюдали нормализацию уровня трансаминаз и индекса APRI, $p < 0,029$ (рис. 76, 77, 78).

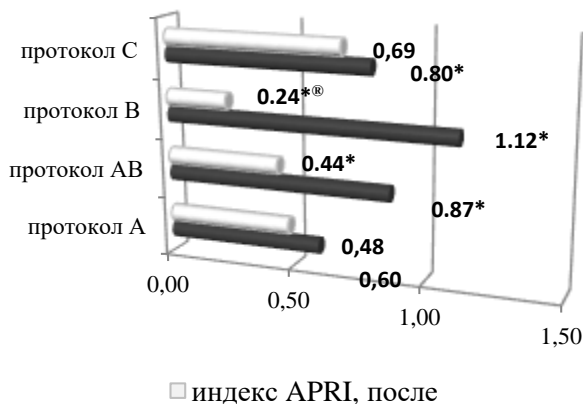


Рис. 76. Динамика индекса APRI на фоне лечения HCV-гепатитов у детей (* — критерий $p < 0,05$; [®] — нормальное значение)

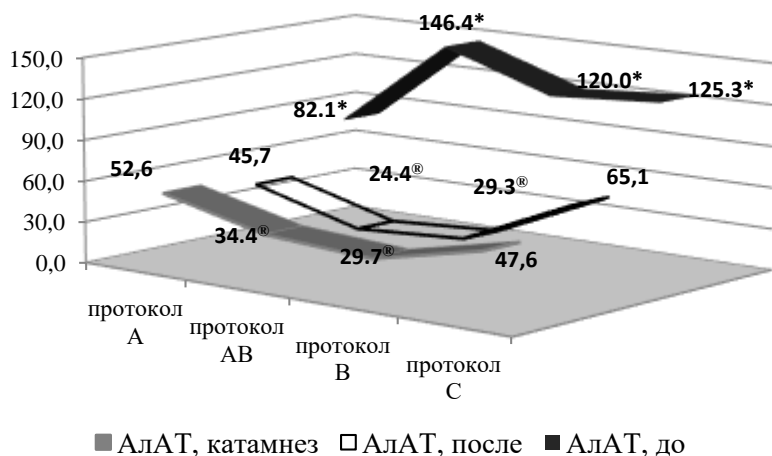


Рис. 77. Динамика показателей АлАТ на фоне лечения HCV-гепатитов и в катамнезе, ед/л (* - критерий $p < 0,05$; [®] - нормальное значение)

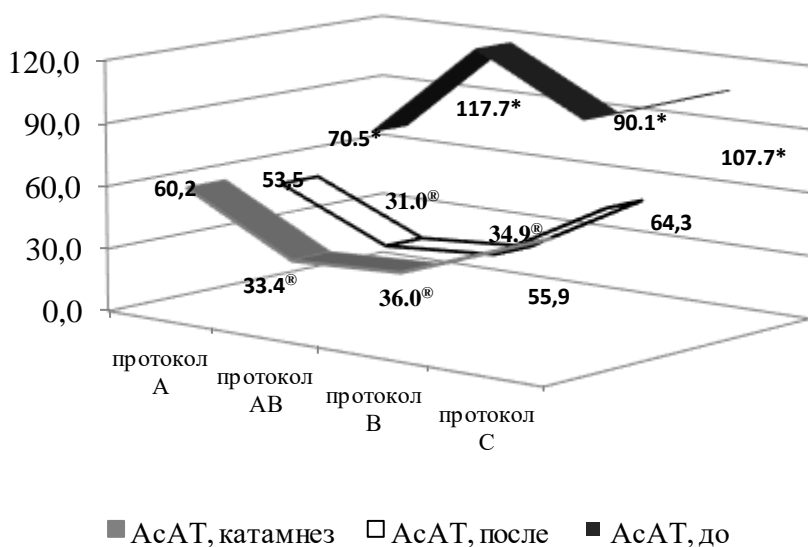


Рис. 78. Динамика показателей АсАТ на фоне лечения HCV-гепатитов и в катамнезе, ед/л (* - критерий $p < 0,05$; [®] - нормальное значение)

У детей, получивших лечение по протоколу «А» и «С», отмечали тенденцию к сокращению размеров печени и снижению уровня АлАТ, АсАТ, индекса APRI до субнормальных значений ($p > 0,05$). Дети, получившие лечение по протоколу «АВ» и «В», после завершения ПБТ при мониторинге биохимического анализа крови в динамике обнаруживали стабильно нормальные показатели АлАТ и АсАТ ($p < 0,028$).

Оценку эффективности лечения гепатитов у детей раннего возраста проводили по следующим критериям (Г.П. Мартынова и др., 2013), табл. 17.

Пациенты, получившие лечение по протоколу «В», ответили позитивно на терапию HCV-гепатита. Ранний дебют ПБТ в возрасте 8,0 (6,0;9,0) мес. позволил получить непосредственный (НВО) и стойкий вирусологический ответ (СВО) у 75,0% (6 из 8) больных; НВО произошёл у 100,0% (8 из 8) детей и СВО — у 87,5% (7 из 8) больных, $p < 0,000$. Рецидив гепатита наблюдали у одного ребёнка (12,5%) в результате суперинфицирования вирусом герпеса 6 типа, $p = 0,002$.

Таблица 17

Критерии оценивания эффективности проведённого лечения

№ п/п	Оценка эффективности терапии	Описание критериев эффективности лечения
1.	НВО Непосредственный Вирусологический Ответ	Репликация возбудителя прекращается во время или сразу после завершения лечения
2.	СВО Стойкий Вирусологический Ответ	Репликация возбудителя отсутствует на протяжении шести месяцев после отмены лечения
3.	ОВО Отсутствие Вирусологического Ответа	Репликация возбудителя не прекращается во время или после отмены лечения
4.	НБО Непосредственный Биохимический Ответ	Нормализация уровня ферментов АлАТ, АсАТ происходит на фоне лечения
5.	СБО Стойкий Биохимический Ответ	Показатели АлАТ, АсАТ не превышают нормальный уровень шесть месяцев после лечения
6.	ОВО Отсутствие Биохимического Ответа	Активность ферментов АлАТ, АсАТ сохраняется без признаков нормализации показателей
7.	Рецидив гепатита	На фоне лечения либо в течение шести месяцев после завершения ПБТ/АБТ происходит повторное повышение уровня АлАТ, АсАТ

По протоколу «С» детям проводили монотерапию интерфероном- α в комплексе с УДХК. Несмотря на ранний дебют ПВТ в возрасте 8,0 (5,5-12,0) мес., НВО и СВО был достигнут только у одного ребёнка (7,1%), а у 42,9% (6 из 14) больных не удалось получить СВО. Рецидив HCV-гепатита отмечали у 71,4% (10 из 14) детей, $r_{B-C}=0,003$. Второй этап проведения ПВТ у детей, наблюдающихся по протоколу «AB», стартовал поздно в возрасте 18,0 (15,5;23,0) мес. У 81,8% (9 из 11) больных отсутствовал вирусологический ответ, $r_{B-AB}=0,006$. Рецидив HCV-гепатита состоялся у 63,6% (7 из 11) пациентов, $r_{B-AB}=0,013$. Стойкий биохимический ответ (СВО) удалось получить у 81,8% (9 из 11) детей, $r_{A-AB}<0,000$. Лечение детей по протоколу «А», выжидательная тактика родителей и участковых педиатров дали негативные прогнозы: ОВО имело место у 100,0% (10 из 10) детей, СВО отмечали только у одного ребёнка (10,0%), рецидив HCV-гепатита наблюдали у 83,3% (8 из 10) больных, $r_{B-A}=0,002$.

Дети с врождённым HCV-гепатитом продолжали оставаться хроническими носителями вируса, спонтанной элиминации РНК HCV не происходило. Только у четырёх детей, получивших лечение по протоколу «В», в возрасте 36-48 месяцев наблюдали снижение вирусной нагрузки до слабо определяемых значений (табл. 18).

Таблица 18

Динамика маркёров HС-вируса у детей раннего возраста

Признаки	Протокол А	Протокол AB	Протокол В	Протокол С
Циркуляция антител aHCV, мес. Me (МКИ)	48,0 36,0-48,0	36,0 36,0-47,0	36,0 36,0-39,5	36,0 36,0-38,5
Выделение aHCV в 4-12 мес., % n/N	100,0 10/10	100,0 11/11	100,0 8/8	100,0 14/14
Выделение aHCV IgM в 4-12 мес., % n/N	40,0 4/10	36,4 4/11	37,5 3/8	7,1 1/14
Выделение aHCV в катамнезе 36-48 мес., % n/N	90,0 9/10	100,0 11/11	87,5 7/8	100,0 14/14
Идентификация РНК HCV в 4-12 мес., % n/N	70,0 7/10	100,0 11/11	87,5 7/8	100,0 14/14
Идентификация РНК HCV в катамнезе 36-48 мес., % n/N	90,0 9/10	90,9 10/11	50,0 4/8	92,9 13/14

Показатели общего анализа крови у детей на фоне ПВТ не претерпели существенных изменений: мы не отмечаем случаи нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении (рис. 79, 80).

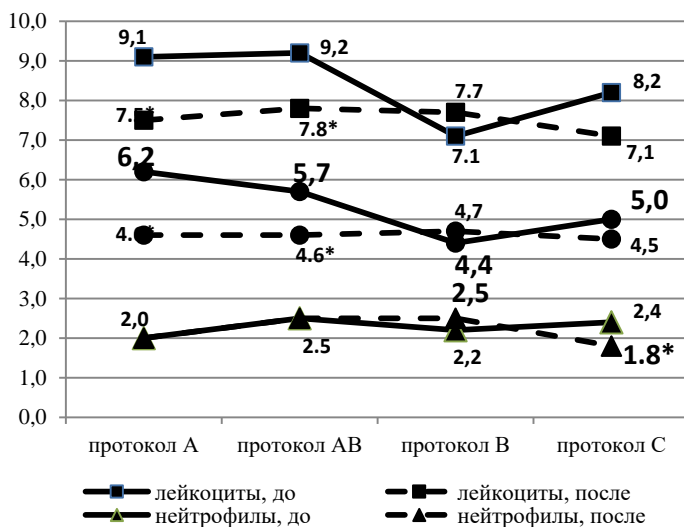


Рис. 79. Содержание лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови при лечении HCV-гепатитов у детей, $10^9/\text{л}$ (* - критерий $p < 0,05$)

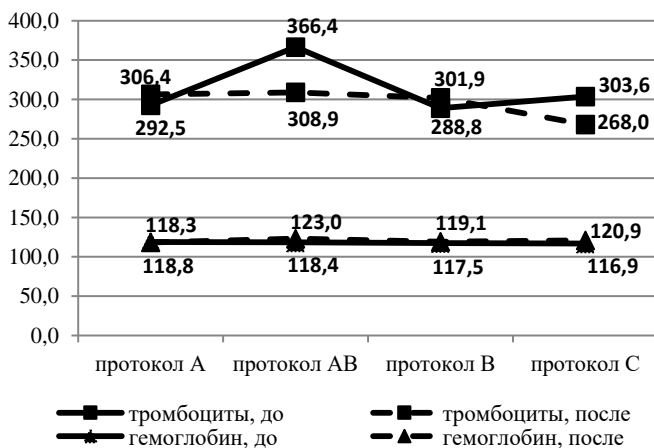


Рис. 80. Динамика уровня гемоглобина, г/л и тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ на фоне лечения HCV-гепатита у детей раннего возраста

В настоящей работе мы также анализировали результаты клинического исследования ПВТ врождённого гепатит В у восьми детей раннего возраста. Назначение ПВТ и наблюдение за больными было проспективным по варианту «случай-контроль». Выбор протокола лечения зависел только от согласия родителей проводить ПВТ: они были информированы о механизме действия препаратов и исследованиях, которые были опубликованы, о возможных побочных эффектах, о продолжительном курсе лечения не менее 12,0 месяцев для достижения клинико-лабораторной ремиссии (КЛР).

Повышение трансаминаз при HBV-гепатите отмечали в возрасте 3,7 (1,8;5,6) мес., синдром желтухи длился 27,0 (2,5;51,5) дней, мальчиков было 62,5% (5 из 8). Наблюдала гепатолиенальный синдром и синдром цитолиза. У всех детей определяли ДНК HBV и aHBcor IgM, HBsAg обнаруживали у 63,0% (5 из 8) младенцев. Базисная терапия УДХК проводилась 1,8 (0,8;2,8) мес. Показатели билирубина снизились от 40,7 (8,5;72,9) до 22,7 (4,7;40,7) мкмоль/л, уровень АсАТ — от 117,9 (84,5;151,3) до 78,4 (59,6;97,2) ед/л, АлАТ — от 162,9 (77,4;248,4) до 100,9 (50,1;151,7) ед/л.

Дебют ПВТ состоялся в возрасте 8,8 (6,8;10,8) мес. при показателях билирубина 17,0 (15,3;18,7) мкмоль/л и ЩФ 418,6 (255,4;581,8) ед/л. Для достижения клинико-лабораторной ремиссии и с целью подавления репликации HB-вируса применяли ламивудин в виде препарата Зеффикс®: ежедневно, однократно утром, per os в суточной дозе 3 мг/кг, но не более 100 мг в день, на протяжении 12,0 (6,75;14,0) мес., лекарственное средство не вызывало побочных реакций. Вторым противовирусным препаратом Виферон® вводили ректально однократно вечером в дозе 3 млн.ед/м² поверхности тела ребёнка по схеме: в течение первых 14 дней ежедневно, затем через день в течение 12,0 (12,0;18,0) мес. Препарат с содержанием УДХК Урсофальк® назначали в суточной дозе 20 мг/кг, суспензию давали во время или после еды 2-3 раза в день 15,0 (13,5;18,0) месяцев. Лечение длилось 13,9 (11,4;16,3) месяцев, контроль эффективности ПВТ осуществляли по протоколу.

На фоне ПВТ у больных HBV-гепатитом отмечали уменьшение размеров печени от 100,0% (8 из 8) до 37,5% (3 из 8) случаев, селезёнки — от 37,5% (3 из 8) до 12,5% (1 из 8), рис. 81.

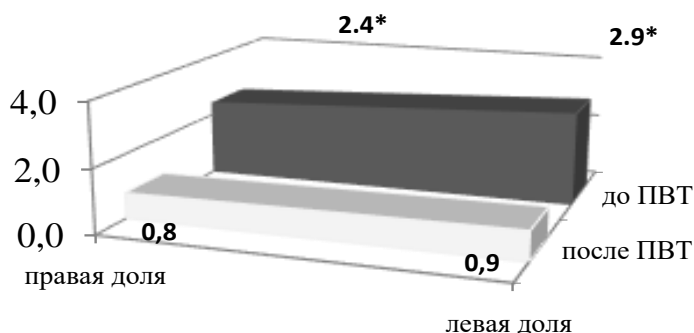


Рис. 81. Динамика размеров печени ниже ребёрной дуги у детей на фоне противовирусной терапии HBV-гепатитов, см. (* - критерий $p < 0,05$)

У шести детей произошла нормализация уровня ферментов, в том числе и в катамнезе (рис. 82). У двух детей ПВТ стартовала после 16,0 месяцев жизни, отмечали рецидивирующее течение гепатита, репликация вируса не прекращалась (табл. 19). У одного ребёнка после 6,5 месяцев ПВТ лечение было прервано родителями, возобновилась репликация вируса до $1,5 \cdot 10^2$ Mme/ml на фоне нормального уровня трансаминаз, а на старте противовирусной терапии вирусная нагрузка достигала $4,3 \cdot 10^3$ Mme/ml.

Таблица 19

Оценка эффективности противовирусной терапии HBV-гепатита

Критерий оценки	НВО	СВО	ОВО	НБО	СБО	ОБО	Рецидив гепатита
Частота наблюдений, % n/N	75,0 6/8	62,5 5/8	37,5 3/8	100,0 8/8	100,0 8/8	0,0 0/8	25,0 2/8

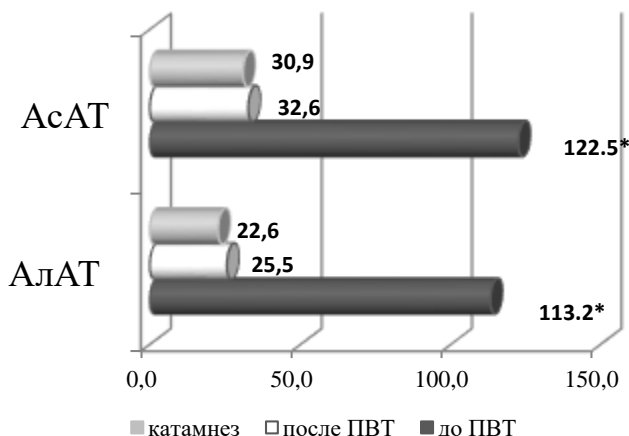


Рис. 82. Динамика уровня трансаминаз до и после лечения, в катамнезе HBV-гепатита у детей раннего возраста, ед/л (*— критерий $p < 0,05$)

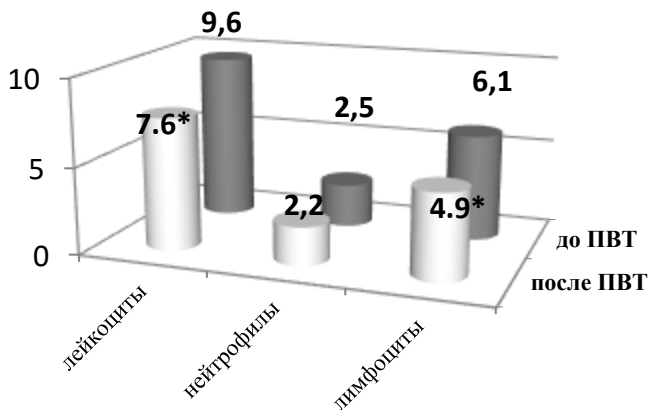


Рис. 83. Содержание лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови при лечении HBV-гепатитов у детей, $10^9/л$ (* - критерий $p < 0,05$)

Показатели общего анализа крови у детей на фоне ПВТ не претерпели существенных изменений: не наблюдались случаи нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении (рис. 83, 84). Индекс APRI достиг нормального значения: в сравнении — до лечения 0,83 (0,47;1,19), после лечения — 0,31 (0,20;0,42).



Рис. 84. Динамика уровня гемоглобина, г/л и тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ на фоне лечения HBV-гепатита у детей раннего возраста

Следовательно, оптимизация лечения врождённого гепатита В у детей раннего возраста назначением двух противовирусных препаратов, подавляющих репликацию возбудителя, ранний старт ПВТ на стадии затяжного течения болезни либо дебюта хронического гепатита В, позволили получить позитивный ответ с соблюдением условия достижения клинко-лабораторной ремиссии и снижения вирусной нагрузки в катамнезе.

3.6. Лечение герпесвирусных гепатитов у младенцев

В клинической практике педиатра до настоящего времени существует эмпирический подход при выборе лекарственных средств для лечения герпесвирусных гепатитов у детей раннего возраста. По протоколу «А» 24 больных получали базисную терапию с целью коррекции синдромов желтухи и холестаза препаратами, содержащими УДХК. Холестаз наблюдали у каждого второго ребёнка ($p_{A-AB, B, C} > 0,05$), ахолия была у шести детей, $p_{A-AB, B} < 0,02$ (рис. 85). Иммуноглобулин внутривенно получили 16,7% (4 из 24) больных ГГ.

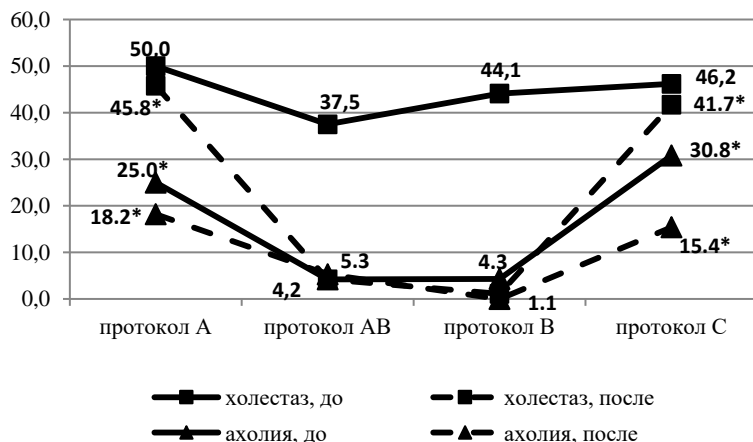


Рис. 85. Динамика холестаза и ахолии при лечении герпес-гепатитов, %
 (* - критерий $p < 0,05$)

По протоколу «В» персонифицированной терапии герпес-гепатитов у 90 детей первого года жизни проводили курс интерферона- α в комплексе с ацикловиром и УДХК (рис. 86). Препарат Виферон® рассчитывали в суточной дозе 50 тыс.ед/кг, ректальные суппозитории вводили ежедневно в течение 10 дней, затем через день 5,0 (4,0;6,0) месяцев. Продолжительность терапии ациклическими нуклеозидами подбирали индивидуально, завершали при исчезновении маркёров репликации вирусов герпеса на фоне нормализации уровня трансаминаз. Курс Ацикловира-акри® проводили в течение 6,0 (6,0;8,0) недель: рекомендуемую дозу 50 мг/кг делили на три приёма, суточная доза у детей раннего возраста не превышала 400 мг. По протоколу «В» для коррекции гепатита и синдрома желтухи рекомендовали препарат Урсофальк® суспензия в течение 6,0 (5,0;8,0) мес. в суточной дозе 20 мг/кг, при холестазах 30 мг/кг, разделённой на 2-3 приёма. Иммуноглобулин НеоЦитотект® получили 6,7% (6 из 90) больных ГГ.

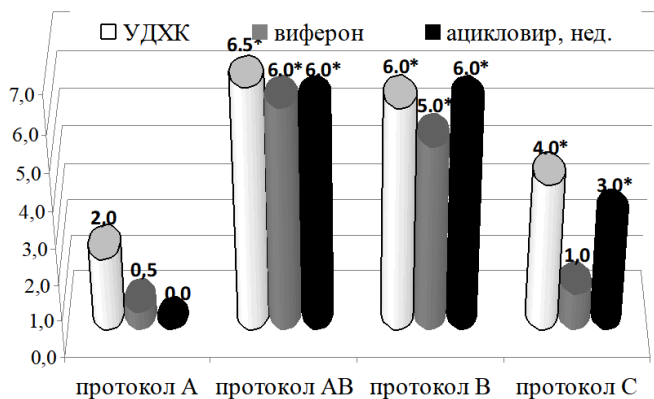


Рис. 86. Содержание протоколов лечения герпесвирусных гепатитов и продолжительность назначения препаратов, мес. (* - критерий $p < 0,05$)

По протоколу «АВ» лечили 24 детей, у 37,5% (9 из 24) были проявления холестаза с повышением уровня ЩФ и ГГТП, где $p > 0,05$. Первоначально назначали схему лечения по протоколу «А»: УДХК применяли в суточной дозе 10-12 мг/кг однократно, один ребёнок получил НеоЦитотект® трёхкратно. На фоне базисной терапии отмечали тенденцию к нормализации показателей билирубина, однако нарастала гиперферментемия (рис. 87, 88).



Рис. 87. Динамика показателей билирубина на фоне базисной терапии герпесвирусных гепатитов, мкмоль/л (* - критерий $p < 0,05$ в сравнении с протоколами АВ и В)

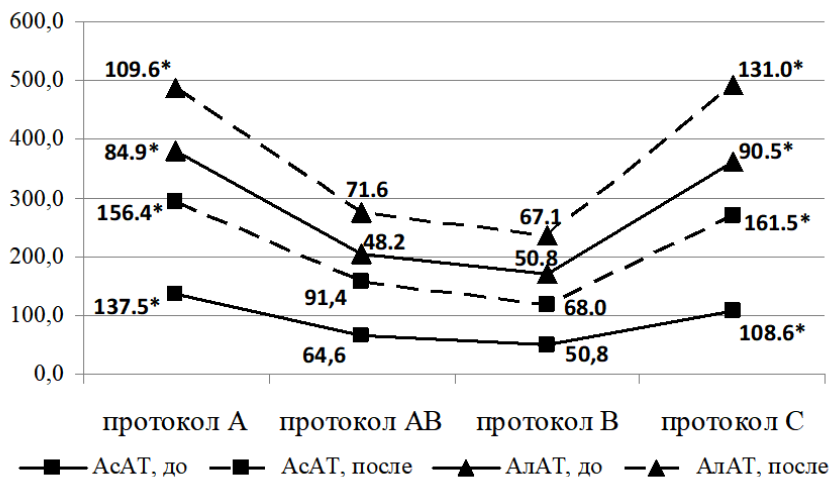


Рис. 88. Гиперферментемия у детей первого года жизни на фоне базисной терапии герпес-гепатитов, ед/л
(* - критерий $p < 0,05$ в сравнении с протоколами АВ и В)

Если по протоколам «В» и «С» ПВТ дебютировала в возрасте 4,0 (3,5;5,5) и 3,5 (3,5;7,5) мес. соответственно, то по протоколу «АВ» она стартовала с опозданием — в 9,5 (6,5;12,0) мес., где $p < 0,000$ (рис. 89).

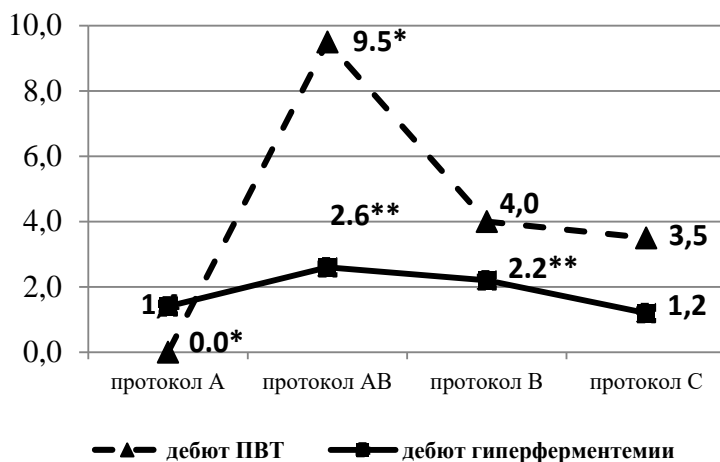


Рис. 89. Дебют повышения трансаминаз и начало проведения ПВТ при герпесвирусных гепатитах у детей, мес. (*, ** - критерий $p < 0,05$)

Продолжительность ПВТ и дозировки, рекомендуемые по протоколу «С», отличались минимализмом: Виферон® назначали по схеме 150 тыс.ед (1 свеча) — 2 раза в день, в течение 10 дней ежедневно, затем по 1 свече ежедневно — 10 дней, потом по 1 свече два раза в неделю — 10 дней. Ацикловир применяли в стандартной дозе 50-100 мг — 4-5 раз в день на протяжении 3,0 (0,5;4,0) недель. Урсофальк®-суспензию давали 1-2 раза в день в суточной дозе 10 мг/кг не более 4-6 недель. При отсутствии положительной динамики, протокол повторяли ещё один раз без ацикловира. Неоцитотект® назначили в четырёх случаях (20,0%).

Таким образом, в РКИ наблюдали эффективность проведения базисной терапии в качестве «плацебо-контроля» (протокол «А») в сравнении с ПВТ, продолжительность которой по протоколу «В» составила 5,0 (4,0;6,0), «АВ» — 6,0 (4,0;6,25), «С» — 2,0 (0,5-4,0) мес., где p_{A-AB} , $p_{B-C} < 0,000$ и $p_{A-C} = 0,020$ (рис. 90).

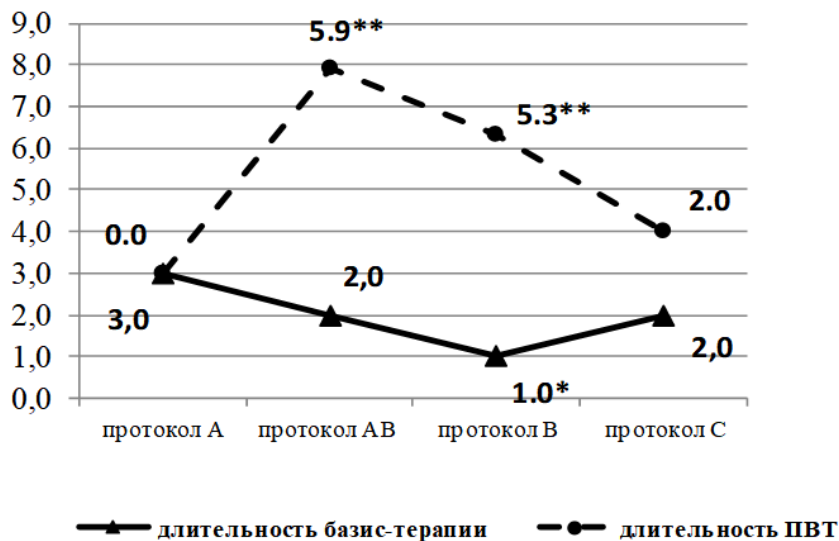


Рис. 90. Продолжительность лечения герпес-гепатитов при базисной и противовирусной терапии, мес. (*, ** - критерий $p < 0,05$)

Нормализация размеров печени и селезёнки происходила у больных ГГ, получивших лечение по протоколу «АВ» и «В» (рис. 91, 92). Гепатомегалия исчезла соответственно у 91,7% (22 из 24) и 97,8% (88 из 90) детей в сравнении с пролеченными по протоколу «А» 42,9% (10 из 24) и «С» 68,9% (13 из 20) пациентов, где $p < 0,000$. Спленомегалию продолжали наблюдать у 38,1% (9 из

24) и 10,0% (2 из 20) больных, получающих лечение по протоколу «А» и «С» соответственно, где $p_{A-B,V}=0,002$ и $p_{B-C}=0,001$.

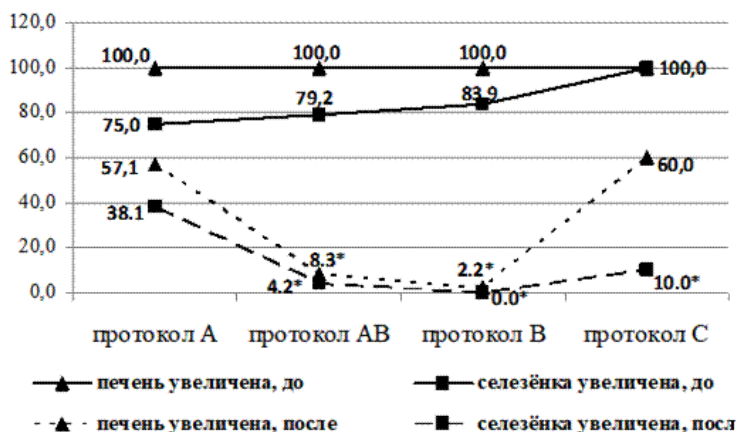


Рис. 91. Динамика гепатолуменального синдрома у детей при лечении герпес-гепатитов, % (* — критерий $p < 0,05$)

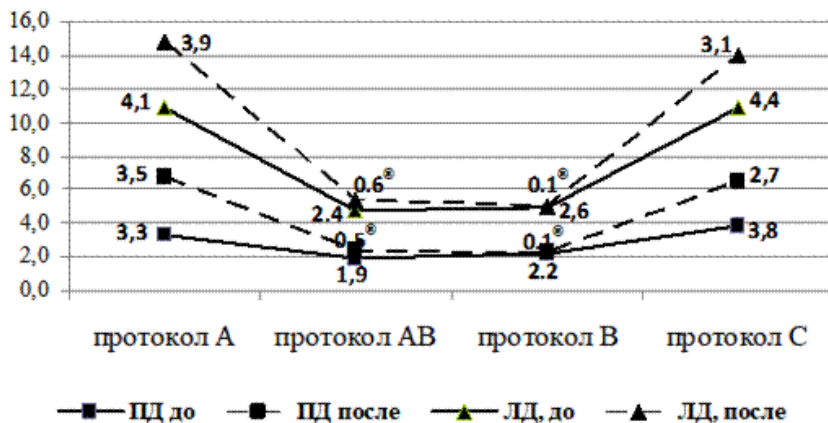


Рис. 92. Динамика размеров правой и левой доли печени на фоне лечения герпес-гепатитов у детей, см. (® — показатель нормы)

У детей по протоколу «В» произошла нормализация показателей билирубина 9,0 (95%ДИ:7,5-10,5) мкмоль/л и трансаминаз: АсАТ 33,1 (24,9;41,3) и АлАТ 24,1 (20,2;28,0) ед/л, $p < 0,000$ (рис. 93, 94).



Рис. 93. Динамика показателей билирубина по протоколам лечения герпес-гепатитов, мкмоль/л (® — показатель нормы)

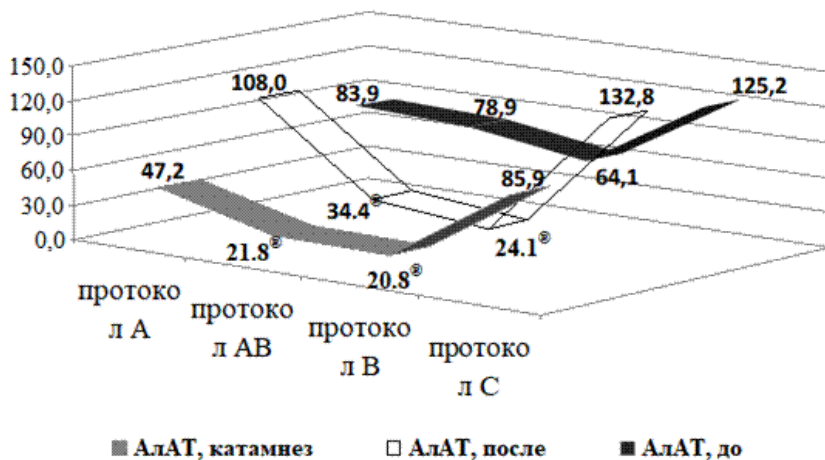


Рис. 94. Динамика показателей АЛТ по протоколам лечения герпес-гепатитов и в катамнезе, ед/л (® — показатель нормы)

У пациентов, получивших ПВТ по протоколу «АВ», отмечали тенденцию к достижению нормального уровня билирубина 29,9 (95%ДИ:21,9-37,8) мкмоль/л и ферментов: АсАТ 63,4 (19,5;107,2) и АлАТ 34,4 (16,0;52,8) ед/л,

$p_{AB-A,C}=0,003$. У больных, получивших лечение по протоколу «А» и «С», сохранялись гепатомегалия правой доли 3,5 (1,0-6,0) и 1,9 (1,0-3,9) см ниже реберной дуги, левой доли 3,9 (1,1-6,7) и 3,1 (1,2-5,1) см соответственно, $p_{A,C-AB,B}<0,010$. Проявления холестаза, в том числе гипербилирубинемия, высокий уровень ГГТП, ахолию отмечали несмотря на проведение базисной терапии по протоколу «А» и ПВТ по протоколу «С». Гиперферментемия была выраженной на фоне лечения протоколами «А» и «С»: АсАТ не снижался и соответственно достигал значения 140,9 (95%ДИ:92,4-189,4) и 145,3 (108,1-182,6) ед/л, АлАТ составлял 108,0 (42,0-174,0) и 132,8 (92,3-173,4) ед/л (рис. 94, 95). Индекс АРРІ проявлял тенденцию к росту в протоколе «А» от 0,74 (0,60;1,40) до 0,90 (0,38;1,59); в протоколе «С» наблюдали снижение активности процесса по АРРІ от 1,55 (0,77;2,40) до 0,77 (0,55;1,88).

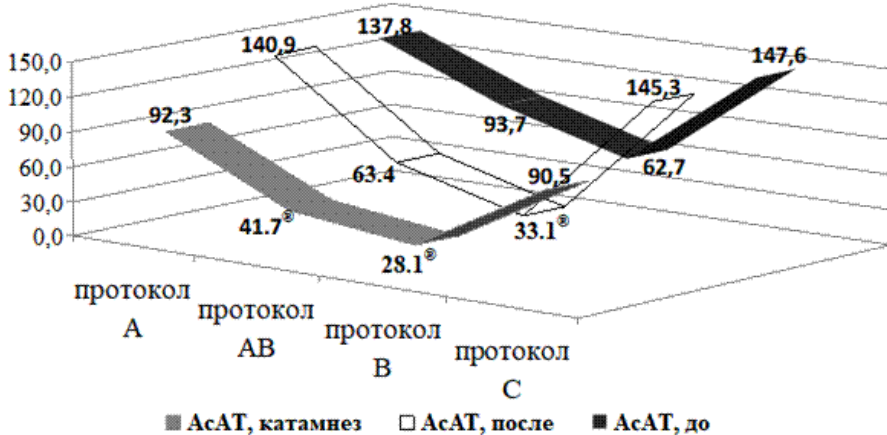


Рис. 95. Динамика показателей АсАТ по протоколам лечения герпес-гепатитов и в катамнезе, ед/л (® - показатель нормы)

Непосредственный вирусологический ответ (НВО) получили у 89,2% (80 из 90) детей, пролеченных по протоколу «В» ($p_{B-A,AB,C}<0,000$), табл. 20. Стойкий вирусологический ответ (СВО) был достигнут в последующем у 97,8% (88 из 90) и 83,3% (20 из 24) пациентов по протоколу «В» и «АВ» соответственно ($p<0,000$). У 68,2% (16 из 24) и 45,5% (9 из 20) больных, получивших ПВТ по протоколу «А» и «С» соответственно, отсутствовал вирусологический ответ (ОВО), $p_{B-A,C}<0,000$.

Таблица 20

**Оценка эффективности лечения герпесвирусных гепатитов у детей,
% и абс.**

Признаки	Протокол А	Протокол АВ	Протокол В	Протокол С	Сравнение данных, критерий р					
					А-АВ	А-В	А-С	АВ-В	АВ-С	В-С
НВО	31,8 8/24	54,2 13/24	89,2 80/90	25,0 5/20	-	0,000	-	0,000	-	0,000
СВО	31,8 8/24	83,3 20/24	97,8 88/90	54,5 11/20	0,000	0,000	-	0,002	-	0,000
ОВО	68,2 16/24	16,7 4/24	2,2 2/90	45,5 9/20	0,001	0,000	-	0,002	-	0,000
НБО	21,7 5/24	66,7 16/24	96,8 87/90	16,7 3/20	0,001	0,000	-	0,000	0,002	0,000
СБО	36,4 9/24	75,0 18/24	96,8 87/90	33,3 6/20	0,004	0,000	-	0,000	0,007	0,000
ОБО	63,6 15/24	25,0 6/24	3,2 3/90	66,7 13/20	0,021	0,000	-	0,000	0,016	0,000
Рецидив гепатита	75,0 18/24	79,2 19/24	15,1 13/90	90,9 18/20	-	0,000	-	0,000	-	0,000
Летальный исход	20,8 5/24	4,2 1/24	0,0 0/90	10,0 2/20	-	0,000	-	-	-	0,000

Нас интересовала частота достижения биохимической ремиссии при герпесвирусных гепатитах. Непосредственный биохимический ответ (НВО) в группах лечения «А» и «С» состоялся лишь у 21,7% (5 из 24) и 16,7% (3 из 20) пациентов в сравнении с протоколами «АВ» и «В», где достижение КЛР произошло у 66,7% (16 из 24) и 96,8% (87 из 90) детей ($p < 0,002$). Биохимический ответ (ОВО) отсутствовал у 63,6% (15 из 24) и 66,7% (13 из 20) больных ГГ, следующих рекомендациям протоколов «А» и «С». Стойкий биохимический ответ (СВО) был достигнут у 75,0% (18 из 24) детей группы «АВ» и 96,8% (87 из 90) — «В» ($p < 0,007$). Рецидивирующее течение ГГ отмечали чаще при проведении протоколов «А» у 75,0% (18 из 24), «АВ» — 79,2% (19 из 24), «С» — 90,9% (18 из 20) больных против 15,1% (13 из 90) пациентов, пролеченных по протоколу «В» ($p < 0,000$). Летальные исходы наблюдали в группе «А» в 20,8% (5 из 24), «АВ» - 4,2% (1 из 24), «С» — 10,0% (2 из 20) случаев в сравнении с «В», где не было ни одного случая гибели больных детей.

Более 94% детей наблюдались в катамнезе до 36 месяцев и старше трёх лет. Уровень трансаминаз сохранялся в пределах нормальных значений АсАТ 28,1 (95%ДИ:21,5-34,6) и АлАТ 20,8 (17,9;23,7) ед/л у детей, получивших ПВТ по протоколу «В». При лечении по протоколу «АВ» показатели «печёночных ферментов» достигали АсАТ 41,7 (95%ДИ:29,5-53,9) и АлАТ 21,8 (18,6;24,9) ед/л, $p < 0,033$. К сожалению, дети из групп лечения протоколами «А» и «С» сохраняли гиперферментемию в пределах: АсАТ 92,3 (46,8;137,8) и 90,5 (64,1;116,9), АлАТ 47,2 (25,2;69,2) и 85,9 (52,2;119,6) ед/л соответственно.

3.7. Лечение гепатитов при микоплазмозе

В настоящей работе представлены результаты клинического исследования антибактериальной терапии (АБТ) гепатитов на фоне микоплазмоза у девяти детей первого года жизни. Назначение АБТ и наблюдение за больными было проспективным по варианту «случай-контроль». Выбор протокола лечения гепатитов зависел от согласия родителей проводить АБТ: они были информированы о механизме действия препаратов и исследованиях, которые были опубликованы, о побочных эффектах, о возможности проведения комбинированной терапии для достижения КЛР.

Повышение трансаминаз отмечали в возрасте 0,9 (95%ДИ:0,5-1,2) мес., синдром желтухи длился 60,9 (95%ДИ:39,5-82,3) дней, мальчиков было 22,2% (2 из 9). Наблюдала гепатолиенальный синдром: увеличение размеров печени у 100,0% (9 из 9) и селезёнки у 88,9% (8 из 9) детей, синдромы цитолиза у 100,0% (9 из 9) и холестаза у 44,4% (4 из 9) больных. Базисная терапия УДХК проводилась 0,9 (95%ДИ:0,3-1,6) мес. Показатель билирубина снизился от 90,6 (95%ДИ:49,9-131,3) до 34,3 (16,0;52,5) мкмоль/л, $p=0,008$. На фоне применения базисной терапии уровень трансаминаз имел тенденцию к нарастанию: показатель АсАТ увеличился от 42,9 (95%ДИ:27,5-58,3) до 54,4 (36,7;72,1) ед/л, АлАТ — от 50,8 (32,0;69,6) до 59,7 (45,2;74,2) ед/л, $p=0,100$.

Дебют АБТ состоялся в возрасте 5,4 (95%ДИ:3,1-7,7) месяцев при показателях общего билирубина 20,0 (95%ДИ:10,7-29,2) мкмоль/л и ЩФ 476,2 (261,1;691,4) ед/л. Для достижения клинико-лабораторной ремиссии и с целью подавления репликации возбудителей микоплазмоза/уреаплазмоза применяли антибактериальные препараты по схеме: первый этап — в течение семи дней давали спирамицин (Ровамицин®) в суточной дозе 100 тыс.ед/кг ежедневно два раза в день, затем вторым этапом проводили курс азитромицина (Сумамед®) в суточной дозе 10 мг/кг, однократно через два часа после еды по схеме 1-й, 7-й и 14-й дни, т.е. АБТ длилась три недели. Лекарственные средства не вызывали побочных реакций. Свечи Виферона® использовали в комбинированном протоколе АБТ в суточной дозе 50 тыс.ед/кг по схеме: 10 дней ежедневно, затем через день в течение 2,6 (95%ДИ:2,2-3,0) мес. Урсофальк® назначали из расчёта 20 мг/кг, суспензию давали во время или после еды 2-3 раза в день 3,2 (95%ДИ:2,5-3,9) мес. Контроль эффективности АБТ осуществляли по протоколу. На фоне АБТ у больных отмечали уменьшение размеров печени и селезёнки (рис. 96).

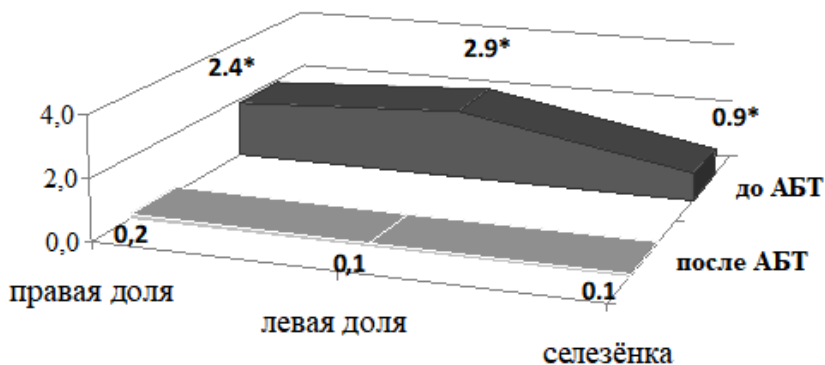


Рис. 96. Динамика размеров печени и селезёнки у детей на фоне АБТ гепатитов при микоплазмозе, см. (* - критерий $p < 0,01$)

У больных произошла нормализация показателей билирубина и ЩФ, уровня трансаминаз, в том числе и в катамнезе (рис. 97, 98).

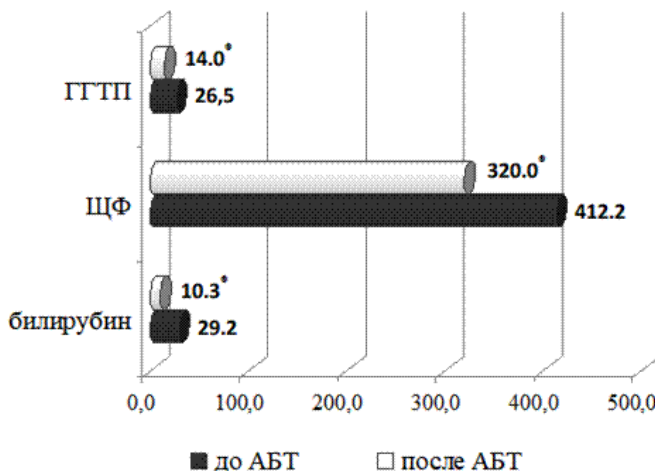


Рис. 97. Динамика уровня билирубина (мкмоль/л), щелочной фосфатазы и ГГТП (ед/л) на фоне лечения гепатита (* - показатель нормы)

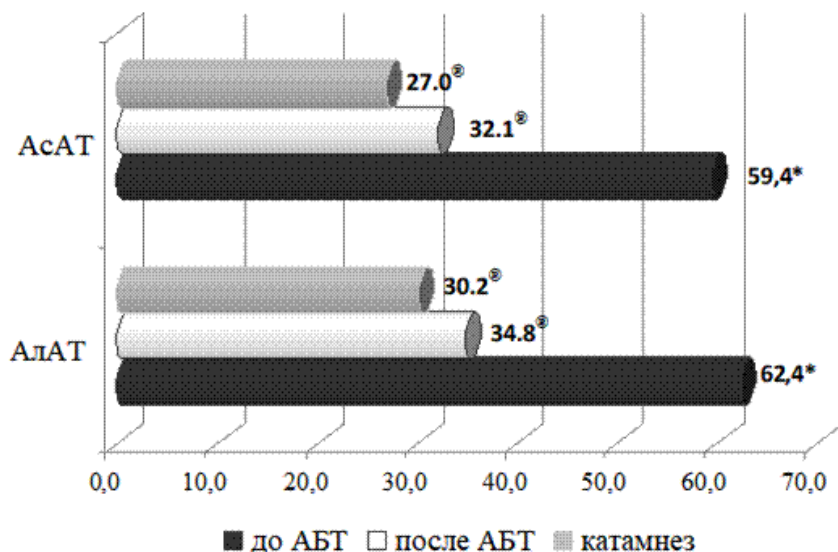


Рис. 98. Динамика уровня трансаминаз до и после лечения, в катамнезе у детей при микоплазмозе, ед/л (* - критерий $p < 0,01$; ® - показатель нормы)

Комплексная противовоспалительная терапия гепатита при микоплазмозе у детей первого года жизни показала 100,0% эффективность по всем критериям позитивного ответа на лечение (табл. 21). Рецидив микоплазмоза наблюдали в катамнезе на четвертом году жизни у девочки в результате повторного заражения вероятно контактным путём, у ребёнка наблюдали проявления вульвита и инфекцию мочевых путей.

Таблица 21

Оценка эффективности лечения гепатита при микоплазмозе

Критерий оценки	НВО	СВО	ОВО	НБО	СБО	ОБО	Рецидив
Частота наблюдений, % n/N	100,0 9/9	100,0 9/9	0,0 0/9	100,0 9/9	100,0 9/9	0,0 0/9	11,1 1/9

Динамика серологических маркёров, определяемых методом ИФА, на фоне АБТ происходила при достоверном снижении титра антител в 4,4 раза (табл. 22).

Таблица 22

Динамика титров антител к микоплазмозу на фоне лечения гепатита

Случаи № п/п	Титры антител до проведения АБТ	Титры антител после проведения АБТ	Кратность снижения титров IgG
Ur.urealyticum, IgG			
	1/20	1/5	4
	1/80	1/20	4
	1/20	1/10	2
	1/20	1/5	4
	1/20	1/5	4
	1/20	1/5	4
	1/40	1/5	8
	1/20	1/5	4
Myco.hominis, IgG			
1.	1/40	1/5	8
2.	1/20	1/10	2
Среднее значение снижения титров:			4.4

Показатели общего анализа крови у детей на фоне АБТ не претерпели существенных изменений: не наблюдались случаи нейтропении, лейкопении, анемии и тромбоцитопении, отмечалась тенденция к нормализации уровня гемоглобина и росту абсолютного количества нейтрофилов (рис. 99, 100).

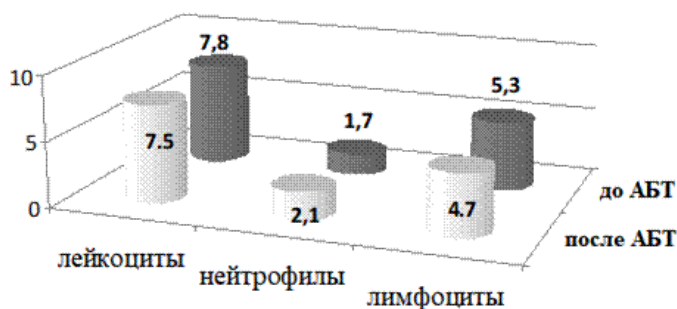


Рис. 99. Содержание лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов крови на фоне лечения микоплазмоза и гепатита у детей, 10⁹/л

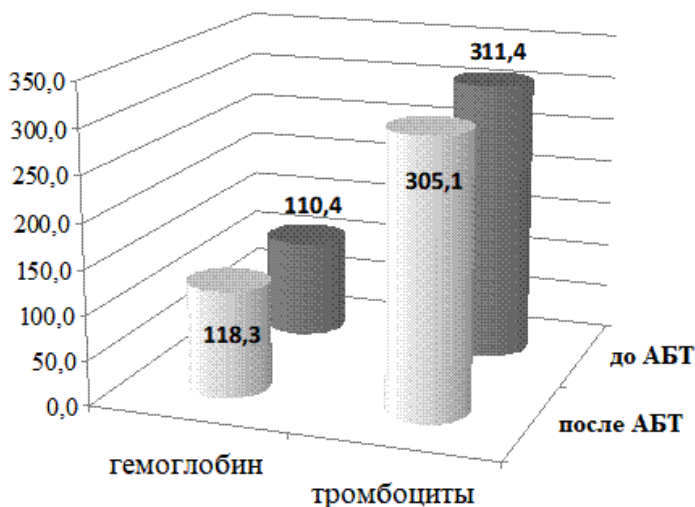


Рис. 100. Динамика уровня гемоглобина, г/л и тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ на фоне лечения микоплазмоза и гепатита у детей

3.8. Обсуждение результатов лечения гепатитов у детей раннего возраста

Нами проведены открытые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) протоколов лечения у 43 больных ВГС и 158 детей первого года жизни, страдающих герпесвирусными гепатитами. В исследовании мы использовали препараты, разрешенные к применению у детей до трёх лет жизни на территории Российской Федерации. Родители и участковые педиатры были информированы об участии пациентов в РКИ и возможных побочных реакциях. Лаборанты, выполняющие исследования, не получали информацию о проведении РКИ и ожидаемых результатах.

Пациенты с ВГС ответили позитивно на лечение по протоколу «В»: СВО наблюдали у 75,0% и СБО — 87,5% больных, рецидив гепатита состоялся у одного ребёнка (12,5%) при суперинфицировании HHV 6-го типа. По протоколу «AB» у 81,8% детей ВГС отсутствовал вирусологический ответ, рецидив гепатита наблюдали у 63,6%, СБО получили у 81,8% детей. По протоколу «С» отмечали СВО у одного ребёнка (7,1%), СБО зафиксировали у 57,1%, рецидив HCV-гепатита состоялся у 71,4% больных. Лечение детей по протоколу «А», выжидательная тактика родителей и участковых педиатров дали негативные прогнозы: репликация HCV не прекратилась у 100,0% детей, СБО получили только у одного ребёнка (10,0%), рецидив гепатита наблюдали в 83,3% случаев. Следовательно, у детей раннего возраста при ВГС спонтанной элиминации

вируса не происходило. Стабильную клинико-лабораторную ремиссию и СВО удалось получить при раннем старте противовирусной терапии, в период затяжного течения ВГС либо дебюта хронического гепатита С, продолжительность курса лечения составила 12-18 месяцев.

В материалах других авторов лечение ХГС ректальными свечами Виферон® не сопровождалось побочными эффектами, приводило к первичной ремиссии в 39% случаев, но у 44% больных монотерапия Вифероном® не обеспечивала позитивный прогноз [56]. В аналогичном исследовании длительную ремиссию отмечали лишь у 1/4 пациентов, пролеченных Вифероном® в дозе 3 млн. МЕ/м² по схеме: две недели — ежедневно, последующие 5,5 мес. — три раза в неделю [103]. Стабильную ремиссию в течение пяти лет наблюдали у 42,8% больных ХГС, получивших интерферонотерапию на протяжении 12 месяцев.

Эффективность противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов мы оценивали по следующим критериям: СВО получили у 97,8% и 83,3% пациентов, пролеченных соответственно по протоколу «В» и «АВ». Только у 1/3 больных по протоколу «А» и 1/2 детей по протоколу «С» удалось добиться СВО. Частота достижения СВО по протоколу «А» и «С» составила 21,7% и 16,7% случаев в сравнении с протоколами «АВ» 66,7% и «В» 96,8%. Рецидивирующее течение ГГ наблюдали в протоколах «А» — 75,0%, «АВ» — 79,2%, «С» у 90,9% больных против 15,1%, пролеченных по протоколу «В». Летальные исходы произошли в группе лечения «А» в 20,8%, «АВ» — 4,2%, «С» — 10,0% случаев в сравнении с протоколом «В», где не было ни одного случая гибели детей. В анамнезе у детей, получивших противовирусную терапию по протоколу «В» и «АВ», уровень трансаминаз оставался в пределах нормы. Гиперферментемия сохранялась в группах лечения «А» и «С» ($p < 0,007$).

В настоящее время опыт лечения герпесвирусных гепатитов у детей грудного возраста во всём мире минимален. Обсуждается вопрос: лечить или не лечить перинатальный CMV-гепатит ганцикловиром, поскольку педиатры отмечают наличие стойких повреждений печени у пациентов, несмотря на внутривенное введение ганцикловира в течение 15 дней. Авторы подчёркивают возможность появления серьёзных побочных эффектов и предлагают тщательно оценить экономическую эффективность лечения. В 2000-2006 годы наблюдали 29 больных CMV-гепатитом, у восьми детей первого года жизни использовали ганцикловир внутривенно в течение трех недель [210]. Четыре пациента с гепатитом без холестаза к концу противовирусной терапии имели выздоровление и отрицательные результаты ПЦР крови к цитомегаловирусу. Четверо больных с холестатическим гепатитом, резистентные к базисной терапии, показали положительную динамику на фоне применения ганцикловира, трое детей (75%) имели отрицательный анализ ДНК CMV при наступлении ремиссии, у одного ребёнка болезнь прогрессировала до ХДЗП.

В другом РКИ 68 детей с герпесвирусными гепатитами получали монотерапию Вифероном® в дозе 5 млн.ед/м² три раза в неделю, 36 больных гепатитами комбинировали виферон с внутривенным введением иммуноглобулина, девять пациентов наряду с ректальным приемом интерферона принимали ганцикловир [71]. Группа контроля из 43 больных ГГ получала только базисную терапию. Продолжительность лечения составила 6-12 месяцев. На фоне противовирусной терапии у 69% детей была достигнута клинико-лабораторная ремиссия, из них 23,1% имели полную длительную ремиссию, а у 6,2% больных диагностировали рецидив гепатита.

По данным Волынец Г.В. и соавт. (2011), проводивших исследования у детей с герпесвирусными гепатитами в возрасте от 1,5 до 17,5 лет, назначали ацикловир из расчёта 50 мг/кг/сут в течение трёх недель, Виферон® и Ронколейкин® в дозе 0,02 мг/кг 2 раза в неделю подкожно. По мнению авторов, применение рекомбинантного IL2 приводило к ликвидации эндогенного дефицита цитокина, что способствовало пролиферации и дифференцировке CD4+лимфоцитов, нормализации баланса Th1/Th2, усиливало функциональную активность NK-клеток [17]. У большинства детей регистрировали исчезновение вирусной ДНК, отмечали динамику снижения уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и ГГТП.

В нашем исследовании этиотропная терапия гепатита В, наблюдение за больными было проспективным по варианту «случай-контроль». Применяли два противовирусных препарата ламивудин и интерферон-α в комплексе с УДХК. Оптимизация протокола лечения и старт противовирусной терапии в первый год жизни младенцев на стадии затяжного течения ВГВ либо дебюта ХГВ позволили получить позитивный вирусологический ответ и стойкую клинико-лабораторную ремиссию у шести детей (75,0%). Два ребёнка (25,0%) начали ПВТ после 16,0 месяцев со дня рождения, у них наблюдали рецидивирующее течение гепатитов, сохранялась репликация НВ-вируса.

По материалам других исследователей, комбинированное лечение ВГВ ламивудином и IFN-α приводило к достижению клинико-лабораторной ремиссии у 55,3% детей в сравнении с монотерапией [194]. Элиминация вируса гепатита В была зарегистрирована у 40,0% детей, получивших монотерапию Вифероном® на первом году жизни [108]. По мнению еще одних авторов, рецидив репликации вируса гепатита В отмечался у 75,0%, 37,5% и 40,0% детей раннего возраста, пролеченных соответственно IFN-α, ламивудином и комбинировано [137]. Показано также, что применение ламивудина у детей на протяжении одного года, двух и трёх лет приводило к достижению устойчивого вирусологического ответа соответственно у 16%, 23% и 35% больных ХГВ [98].

Для подавления репликации возбудителей микоплазмоза/уреаплазмоза мы применяли макролиды, антибактериальную терапию комбинировали назначением Урсофалька®суспензии и Виферона®, лечение было проспективным по варианту «случай-контроль». На фоне терапии у больных исчезали гепатомегалия, происходила нормализация уровня

АЛТ и АсАТ, показателей билирубина и щелочной фосфатазы, отмечали снижение титра антител в 4,4 раза. Рецидив микоплазмоза наблюдали у одного ребёнка (11,1%) в результате суперинфицирования контактно-бытовым путём в семье. Описан успешный опыт лечения гепатитов при микоплазмозе, когда педиатры применяли макролиды (рокситромицин) у детей в возрасте старше пяти лет [236].

Таким образом, в наших наблюдениях под влиянием длительной комбинированной противовирусной терапии герпесвирусных и вирусных гепатитов, антибактериальной терапии гепатитов при микоплазмозе создаются оптимальные предпосылки для подавления репликации возбудителей, устраняются проявления воспаления и холестаза.

Глава 4.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ КОНТАКТЕ

4.1. Иммунологические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у младенцев

Агенты оппортунистических инфекций вызывают иммунодефицитные состояния (ИДС), степень проявления которых сопряжена с преморбитным состоянием пациентов. Одни исследователи утверждают, что ИДС у детей с ХГС развивается в возрасте до пяти лет, а у больных ХГВ — после 10 лет [8]. Поскольку авторы диагностировали ХГС у детей в первые годы жизни, не было выявлено корреляций со степенью виремии, а все пациенты имели вертикальный механизм заражения, то предположили, что ИДС предшествует процессу хронизации. При ХГВ высокая степень репликации вируса гепатита В ассоциировалась с низкими показателями CD4+ и CD8+ клеток, а чем сильнее был выражен некротовоспалительный процесс в паренхиме печени, тем меньшее количество CD4+ лимфоцитов определялось. При продвинутых стадиях фиброза (F3-F4) авторами обнаружено значительное снижение числа Т-хелперов. При стаже заболевания более 10 лет у 30% детей, страдающих ХГВ, они наблюдали падение уровня CD4+ и CD8+ лимфоцитов.

В другом исследовании у 98 детей, страдающих ХГВ и ХГС, в возрасте от 4-х до 17 лет изучали состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, показатели фагоцитоза и уровень цитокинов [46]. Количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также уровень В-лимфоцитов у больных были ниже относительно группы здоровых детей. При ХГС содержание IgA, IgG и ЦИК превышало контрольные значения, а уровень ЦИК коррелировал с количеством CD19+ лимфоцитов и цитолизом, при этом показатели NK-клеток повышались. Продукция интерферонов IFN- γ , α снижалась у больных ХГВ. Профиль цитокинов характеризовался высоким содержанием IL-1 β , TNF- α и коррелировал с показателями АлАТ и тимоловой пробы. Уровень IL6 повышался преимущественно при ХГС. Авторы отметили также повышение уровня IL1 β при экспериментальном гепатите на фоне стресса.

Исследовано состояние иммунитета в дебюте ВГС у детей в возрасте до шести месяцев жизни [52]. Выявлены лимфоцитоз с повышением абсолютного количества CD3+, CD4+, CD16+CD56+(NK) клеток, лимфопения с маркёрами HLA-DR+, экспрессирующих молекулы МНС-II класса, а содержание лимфоцитов с фенотипами CD95+ и CD8+ оставалось в пределах нормы. Профиль цитокинов меняется в сторону увеличения концентрации TNF- α , IL6. В гуморальном звене, содержании иммуноглобулинов, показателях фагоцитоза существенных сдвигов не отмечается. Выявлена сильная корреляционная связь между уровнем АлАТ и прямой фракции билирубина с величиной IL2 и IL6.

Показано также, что у пациентов с хроническим носительством вирусов семейства *Flaviviridae* развивается дисбаланс кооперативного взаимодействия цитокинов, опосредующий поляризацию иммунного ответа в направлении Th2-типа [38]. Преимущественная активация Th2-пути выражается в угнетении продукции IL2, IL12, TNF- α и увеличении секреции IL4, а также IL10 мононуклеарными лейкоцитами крови. Среди лиц европеоидной популяции, проживающих в частности на территории Западной Сибири, степень риска прогрессирования и хронизации гепатита С, по данным исследователей, ассоциирована с аллелями промоторных регионов -330g гена IL2 и -592A гена IL10 (C/A генотипа), а резистентность к заболеванию ХГС — с аллелями C-593A гена IL10 и Ile-50Val гена IL4RA50.

Дисфункция Т-клеток рассматривается как процесс, ограничивающий эффективный контроль над репликацией HCV. Было сделано несколько предположений о механизмах, посредством которых Т-лимфоциты становятся неуправляемыми под влиянием HС-вируса [82, 221]. В частности, связывание лиганда С1q с рецептором комплемента gC1qR на Т-лимфоцитах ведёт к супрессии чувствительности, HCV-core ингибирует Т-клеточный ответ, в том числе продукцию IFN- γ CD8+лимфоцитами. Дисрегуляция может проходить через усиление неопухолевой экспансии В-клеточных клонов и сверхсинтез IgM, IgG, которая отмечается у пациентов со смешанной криоглобулинемией, страдающих ХГС. Доказано, что антиген HCV-core может стимулировать сигнальные пути, приводящие к формированию лимфопролиферативных либо аутоиммунных заболеваний.

Существует связь между эффективным CD4+иммунным ответом и разрешением острой HCV-инфекции, в этом случае Т-клетки направленно действуют на эпитопы неструктурных белков, при хронизации — на HCV-core белки [72]. Слабый ответ Т-клеточного звена иммунитета у младенцев при ВГС обусловлен поляризацией неонатальных CD4+лимфоцитов в сторону Th2-ответа. Белки HС-вируса могут блокировать TLR и RIG-I-Mda5-зависимые сигнальные пути, препятствуя индукции интерферонов 1-го типа. В острую фазу ВГС на поверхности CD8+лимфоцитов наблюдается экспрессия рецептора PD-1 апоптоза, которая быстро исчезает у лиц с благоприятным прогнозом. При ХГС CD8+клетки остаются PD-1 позитивными и испытывают феномен истощения. Установлено, что синтез IL10 моноцитами и NK-клетками индуцируется белками HCV-core, NS3, NS4, а блок рецепторов регуляторного пути приводит к активации CD4+ Т-клеточного ответа [309]. Истощение Т-лимфоцитов и переключение ответа с Th-1 на Th-2 обусловлено TGF- β , который поддерживает прогрессирование ХГС.

В поддержании иммунного гомеостаза играет роль TGF- β . Известно, что TGF- β провоцирует апоптоз эпителиальных (гепатоцитов, холангиоцитов), эндотелиальных и гемопоэтических клеток через регуляцию p53-зависимого механизма при взаимодействии про-(Bax) и антиапоптотических (bcl-2, bcl-x_l)

факторов [120]. Фактор роста TGF- β_1 оказывает антипролиферативное действие на лимфоциты, ингибируя пролиферацию Т- и В-клеток, тимоцитов, NK-клеток [292]. Ещё одним доказательством сильного иммуносупрессивного эффекта TGF- β_1 является понижающая регуляция IFN- γ индуцированной экспрессии антигена МНС-II класса в лимфоидных и нелимфоидных клетках. Показано, что TGF- β_1 подавляет продукцию IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL1, IL2, а также экспрессию рецептора IL2R [314]. Обсуждается его участие в механизме иммуносупрессии с помощью Foxp3+ регуляторных Т-лимфоцитов. Показано, что TGF- β вместе с IL2 является сильным индуктором дифференцировки Foxp3+ Treg-лимфоцитов из наивных предшественников Т-клеток, содержащих рецептор IL2R α (CD25) [198]. Продукция функционально активных Foxp3+ Т-клеток может отражать способность Treg-лимфоцитов формировать толерантность к инфекционным агентам, в частности вирусу гепатита В. Большое количество HBsAg в крови больного ХГВ также может нарушать иммунный ответ, вызывая функциональную неполноценность моноцит-производных дендритных клеток [236]. Эндотелий синусоидов выполняет в печени функцию антигенпрезентирующей клетки (АПК), которые вырабатывают IL6 и IFN- β , препятствуя репликации вирусов. В печени нарастает количество CD8+клеток, которые в последующем функционируют автономно и индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность. Стимуляция CD4+лимфоцитов сопровождается иммунной девиацией, селективным формированием Th2-ответа, ингибируя Th1-ответ, а активированные CD4+клетки вызывают повреждение печени и гиперферментемию.

Экспериментально исследован механизм, при котором приверженность к формированию билиарной атрезии ограничивается неонатальным периодом [288]. Методом проточной цитометрии измеряли печеночные Treg-лимфоциты в двух группах новорождённых мышей, заражённых резус-ротавирусом (RRV) в первый и седьмой день жизни, определяли функциональное взаимодействие с эффекторными клетками и влияние адаптивно перенесенных CD4+лимфоцитов на фенотип билиарной атрезии. В группе новорождённых, инфицированных RRV в первый день жизни, не происходит увеличения количества Treg-клеток, но при заражении на седьмые сутки в течение последующих трёх дней наблюдается 10-кратное повышение печеночных Treg-лимфоцитов Foxp3+CD4+CD25+. После заражения RRV в условиях *in vitro* Treg-клетки ингибируют активацию NK-клеток дендритными клетками печени и снижают продукцию провоспалительных цитокинов, как TNF- α и IL15. В естественных условиях в группе с адаптивно перенесенными CD4+лимфоцитами отмечается увеличение выживаемости и улучшение набора веса у испытуемых, снижение популяции печеночных NK-клеток и сохранение донорских Treg-клеток. Следовательно, отсутствие Treg-клеток в неонатальном периоде может быть ключевым фактором, позволяющим печеночным дендритным клеткам беспрепятственно

активировать NK-клетки в момент раннего инфицирования. В эксперименте показано, что примированные ротавирусом CD8+клетки у новорождённых мышей могут активироваться против эпителия внепеченочных протоков и стимулировать фенотипическую экспрессию билиарной атрезии [223].

Эпителиальный барьер представлен клетками, экспрессирующими TLR3, которые распространены в кишечнике, ЦНС, цервикальном канале, бронхиальном дереве и пр. [58]. После связывания лиганда TLR димеризуются и претерпевают конформационные изменения, привлекая каскад сигнальных молекул MyD88, комплекс киназ, активируя NF- κ B и обеспечивая секрецию IFN-I типа [258]. Доказано, что TLR2 образуют димеры с TLR6 и участвуют в распознавании пептидогликанов микоплазм. Экспрессия TLR3 и IFN- β повышена в воротной области и печёночной паренхиме при первичном билиарном ЦП, аутоиммунном холангите и кисте желчного протока [249]. Сильная экспрессия TLR3 регистрируется в эксперименте *in vitro* в присутствии IFN- α , IFN- β , TNF- α . Таким образом, TLR являются связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунитетом, т.к. через них запускаются гены, ответственные за синтез цитокинов и интерферонов [32, 183, 247, 258, 264].

Большие успехи достигнуты в понимании молекулярной основы противовирусного действия IFN-ов и стратегий, используемых вирусами, чтобы противостоять их влиянию [270, 298]. Среди интерферон-индуцированных протеинов значимыми с точки зрения противовирусного действия являются: РНК-зависимая протеинкиназа, 2',5'-олигоаденилатсинтетаза, ГТФ-азы Мх-протеина. Интерфероны индуцируют протеины МНС-I, II класса и индуцибельную синтазу оксида азота, которые играют важную роль в иммунном ответе. Показано, что РНК-интерференция и система интерферонов работают в клетке одновременно и отвечают за врождённый иммунитет [133]. Двуспиральная РНК распознается TLR-рецепторами на поверхности клетки, внутри клетки она является трансдуктором ключевых сигналов, формирующих антивирусное состояние и процесс апоптоза.

Популяция NK-клеток воспринимается не только как участник врождённого иммунитета, она формирует ответы адаптивного иммунитета [190, 195, 259]. Субпопуляция CD56+клеток находится в тканях печени, матки, содержится в лимфе и составляет менее 10% NK-клеток крови. После активации они проявляют прямую цитотоксичность через перфорин и выделяют цитокины TNF- α , IFN- γ , IL10, GM-CSF, MIP-1 α . Если критический порог активирующего сигнала превышает уравнивающее влияние ингибирующих рецепторов, то NK-клетки формируют эффекторный ответ. Показано, что только CD16+клетки (низкоаффинный рецептор к IgG) способны индуцировать секрецию TNF- α неактивированными клетками и являются участниками антителозависимой клеточной цитотоксичности [326]. Показано, что даже нарушение адгезии может блокировать лизис клеток, заражённых вирусом. Чтобы добиться распознавания и активации, NK-клеткам требуется

повышающая регуляция множества лиганд на потенциальных клетках-мишенях.

Всё более очевидным становится участие тромбоцитарного серотонина в иммунопатологической реакции, которую вызывают вирусиндуцированные Т-лимфоциты при хронических вирусных гепатитах [40]. Инфицирование вирусом способствует притоку тромбоцитов в синусоиды. В исследованиях показано, что степень их активации коррелирует со скоростью снижения микроциркуляции в синусоидах, уровнем виремии и нарастанием повреждения гепатоцитов. В эксперименте, проведенном Lang K. и Lang P. (2008), было выявлено, что блокирование выхода серотонина из тромбоцитов сопровождается восстановлением кровотока в синусоидах, ускорением клиренса вирусов и снижением степени CD8+зависимого повреждения гепатоцитов.

В другом клинико-иммунологическом исследовании у 154 новорождённых детей выявлено снижение количества CD3+CD28+клеток и увеличение числа CD20+CD40+ лимфоцитов в крови больных тяжелой формой ЦМВИ [101]. При инфекциях простого герпеса (ВПГИ) и ЭБВИ регистрируется повышенный уровень Т-клеток с фенотипом CD3+CD95+, экспрессирующих маркеры апоптоза. У детей с ЦМВИ наблюдается дисбаланс гуморального иммунитета и повышение концентрации IgM, IgA на фоне снижения уровня IgG. При всех клинических формах ЦМВИ отмечается уменьшение числа цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8+, тенденция к снижению уровня CD4+клеток. Цитокиновый профиль при герпесвирусных инфекциях изучали как у взрослых, так и у детей [67, 69, 91]. Показано, что у детей первых месяцев жизни при ЦМВИ независимо от формы заболевания регистрируют повышение концентрации сывороточных интерлейкинов IL2, IL4, IFN- α , TNF- α в сравнении с контролем [67]. Исследователи утверждают, что для тяжелой формы ЦМВИ характерны достоверно высокие показатели IL2, IFN- γ .

Показано, что при микоплазмозе активируется система комплемента, повышается цитотоксичность макрофагов и ЕК-клеток, угнетается процесс внутриклеточного киллинга моноцитов, результатом таких нарушений является формирование латентной стадии [85]. Суперантиген белок МАМ проявляет свою бивалентность, стимулируя CD4+лимфоциты, а также CD19+CD20+клетки без участия антигенпрезентирующих клеток, самостоятельно связывая антигены МНС-II класса. Капсулярные полисахариды микоплазм подавляют продукцию цитокинов TNF- α , IL10, IL13 фагоцитами, способствуя персистенции возбудителя. Микоплазмы могут ускользать от иммунного надзора, используя феномен мимикрии. Они имеют белки семейства DnaK, общие эпитопы с белком Hsp70 человека, и индуцируют механизм толерантности. Следует вспомнить, что распознавание и активация Т-лимфоцитов происходит по принципу слияния корецептора CD8+ с TCR и лигандой МНС-I класса, а CD4+корецептора с TCR и лигандой МНС-II класса при активации внутриклеточной р56-киназы [308].

4.2. Особенность иммунного ответа у детей первого года, больных герпесвирусными гепатитами

Характер иммунного ответа мы исследовали у 30 здоровых детей группы 1 и 43 больных группы 3, реализовавших инфицирование дебютом герпесвирусных гепатитов (табл. 23).

Таблица 23

Частота обнаружения маркёров TORCH-инфекций у детей группы 1 и 3

Признаки	Группа 1 n 30	Группа 3 n 43	t-test
ПК гепатита С, % (aHCV total)	33,3	7,0	0,002
Длительность циркуляции aHCV, мес.;	6,0	10,3	0,015
М (95%ДИ)	5,0-7,0	9,6-11,0	
РНК HCV, %	0,0	0,0	-
ПК ЦМВ-инфекции, % CMV IgG	50,0	95,3	0,000
CMV IgM, %	0,0	53,5	0,000
CMV IgG, % в 12-14 мес.	13,3	90,7	0,000
Нарастание титров CMV IgG, %	0,0	65,1	0,000
Авидность aCMV IgG, %	71,6	55,0	0,008
М (95%ДИ)	65,8-77,4	47,6-62,4	
Низкоавидные CMV IgG, %	0,0	40,5	0,003
ДНК CMV в крови до 2 мес., %	0,0	65,1	0,000
ДНК CMV в моче, %	4,0	80,5	0,000
ДНК CMV в букальном секрете, %	0,0	74,4	0,000
ДНК CMV в молоке матери, %	0,0	56,0	0,006
ПК герпесвирусов 1,2 типа HSV IgG, %	46,7	66,7	-
HSV IgM, %	0,0	0,0	-
Авидность HSV IgG, %	86,3	89,9	-
М (95%ДИ)	79,9-92,7	85,2-94,5	
ДНК HSV 1,2 в крови до 2 мес., %	0,0	0,0	-
ДНК HSV 1,2 в мазке из зева, %	0,0	0,0	-
ПК ЭБВИ, % NA EBV IgG	30,0	34,9	-
VCA IgM EBV 1-3 мес., %	0,0	2,3	-
DNA EBV в крови 1-3 мес., %	0,0	2,3	-
ДНК EBV в крови 12-24 мес., %	0,0	11,6	-
ДНК EBV в мазке из зева, %	0,0	11,6	-
ПК ГВИ 6 типа, % HHV6 IgG	0,0	16,3	-
ДНК HHV6 в крови 1-3 мес., %	0,0	11,6	-
ДНК HHV6 в крови 12-24 мес., %	20,0	20,9	-

Перинатальный контакт с матерями-носителями вирусов гепатита С наблюдали у 33,3% (10 из 30) детей группы 1 и 7,0% (3 из 43) группы 3, $p=0,002$. Материнские антитела аHCV total циркулировали 6,0 (5,0-7,0) и 10,3 (9,6-11,0) мес., $p=0,015$. Диагноз врожденного гепатита С исключён у пациентов обеих групп при отсутствии вирусной РНК в двух повторных анализах и исчезновении материнских антител на первом году жизни детей.

Перинатальный контакт с матерями-носителями цитомегаловирусов состоялся у 50,0% (15 из 30) детей контрольной группы и 95,3% (41 из 43) группы ГГ, $p<0,000$. У 53,5% (23 из 43) больных CMV-гепатитом были выявлены антитела аCMV IgM, у 65,1% (28 из 43) отмечали нарастание титров аCMV IgG, где $p<0,000$; у 40,5% (17 из 42) детей обнаружили низкоавидные антитела аCMV IgG, $p=0,003$. ДНК CMV амплифицировали методом ПЦР из крови в 65,1% (28 из 43) случаев, из мочи — 80,5% (33 из 41), в буккальном секрете — 74,4% (29 из 39), где $p<0,000$. Грудное молоко на наличие цитомегаловируса исследовали у 20 матерей группы 1 и 25 женщин группы 3, в 56,0% (14 из 25) проб из группы 3 был получен положительный результат ($p=0,006$). Таким образом, у 37 детей группы 3 по совокупности маркёров репликации цитомегаловируса был диагностирован CMV-гепатит.

Перинатальный контакт с матерями-носителями вирусов простого герпеса (HSV) 1, 2 типа регистрировали у 46,7% (14 из 30) новорождённых группы 1 и 66,7% (26 из 39) группы 3, $p>0,05$. Маркёры репликации герпесвирусов 1 и 2 типов не выявили, антитела класса IgG имели высокую авидность 86,3% (95%ДИ:79,9-92,7) и 89,9% (85,2-94,5). Гепатит HSV-этиологии в данном исследовании не наблюдали. Перинатальный контакт с матерями-носителями EBV был определён у 30,0% (9 из 30) пациентов группы 1 и 34,9% (15 из 43) группы 3, $p>0,05$. На первом году жизни маркёры репликации VCA IgM, DNA EBV в крови обнаружили только у одного ребёнка из группы 3. Суперинфицирование вирусом Эпштейн-Барр в возрасте 12-24 мес. наблюдали у четырёх детей ГГ, в том числе у двух детей происходила реактивация гепатита на втором году жизни. У пяти детей (11,6%) выявили гепатит, вызванный герпесвирусом 6-го типа. В возрасте 12-24 мес. отмечали суперинфицирование HHV6 у 20,0% (6 из 30) детей группы 1 и 9,3% (4 из 43) группы 3 без проявлений гепатита, $p>0,05$. Обследование детей, в том числе иммунного статуса, проводили соответственно в возрасте 3,8 и 4,5 мес. У 33,3% младенцев группы 1 был эпизод затяжной желтухи 37,2 (95%ДИ:24,1-50,3) дней с показателем общего билирубина 33,2 (19,1-47,3) мкмоль/л, где $p_{1-3}>0,05$. Здесь же отмечали увеличение размеров печени ниже реберной дуги не более 1,5 см и кратковременное повышение уровня трансаминаз на фоне колита, вызванного УПФ (Kl.pneumoniae), $p_{1-3}<0,000$.

У 43 детей с герпесвирусными гепатитами наблюдали проявления классического гепатита (табл. 24):

— синдром желтухи длился 50,1 (95%ДИ:37,6-62,7) дней с показателем общего билирубина 39,3 (20,3-58,2) мкмоль/л, $p>0,05$;

— синдром цитолиза проявился повышением АсАТ 69,5 (95%ДИ:51,3-87,8) и АлАТ 67,2 (64,7-69,6) ед/л, где $p=0,002$ и $p>0,000$;

— гепатолиенальный синдром отмечали увеличением края печени ниже ребёрной дуги более 1,7 см. По данным УЗИ, размер правой доли печени был равен 67,2 (95%ДИ:64,7-69,6) мм, $p_{3-1}=0,011$; площадь селезёнки достигла 9,3 (95%ДИ:8,1-10,4) мм², $p_{3-1}=0,013$;

— синдром холестаза регистрировали у 55,8% детей (24 из 43) с показателем щелочной фосфатазы 631,4 (95%ДИ:524,5-738,2) ед/л.

Таблица 24

**Параметры клинико-лабораторного и инструментального
обследования**

Признаки	Группа 1, n 30 М (95%ДИ)	Группа 3, n 43 М (95%ДИ)	t-test
Возраст исследования иммунного статуса, мес.	3,8 3,1-4,4	4,5 3,4-5,6	-
Мальчики, %	43,3	55,8	-
Продолжительность желтухи, дни	37,2 24,1-50,3	50,1 37,6-62,7	-
Общий Билирубин, мкмоль/л	33,2 19,1-47,3	39,3 20,3-58,2	-
Увеличение трансаминаз, %	33,3	100,0	0,000
Уровень АсАТ, ед/л	37,7 30,6-44,9	69,5 51,3-87,8	0,002
Уровень АлАТ, ед/л	33,8 28,0-39,7	67,2 52,9-81,6	0,000
Увеличение размеров печени, %	53,3	95,3	0,000
Размер правой доли печени, см	1,1 0,7-1,4	2,0 1,7-2,3	0,000
Размер левой доли печени, см	0,9 0,5-1,2	2,2 1,8-2,5	0,000
Увеличение размеров селезёнки, %	16,7	79,1	0,000
УЗИ: размер правой доли печени, мм	62,7 60,6-64,8	67,2 64,7-69,6	0,011
УЗИ: размер левой доли печени, мм	31,9 29,9-33,9	31,9 29,9-33,9	-
УЗИ: площадь селезёнки	7,5 6,8-8,1	9,3 8,1-10,4	0,013
Синдром холестаза, %	3,3	55,8	0,000
Щелочная фосфатаза, ед/л	471,8 369,9-573,7	631,4 524,5-738,2	0,019
ГГТП, ед/л	17,3 13,6-21,0	25,8 17,8-33,7	-

В структуре ГГ (группа 3) преобладали гепатиты CMV-этиологии 37 случаев, пять детей заболели герпесом 6-го типа, у одного ребёнка был гепатит EBV-этиологии. Иммунный профиль пациентов был представлен следующим образом. Состояние клеточного звена иммунитета у детей характеризовалось достаточным содержанием Т-клеток: для субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD3+ показатель в группе 1 составил 4,51 (95%ДИ:3,95-5,07) и группе 3 — 4,78 (4,27-5,29)·10⁹/л; Т-хелперы с маркерами CD3+CD4+ достигали соответственно значений 3,19 (2,84-3,54)·10⁹/л и 3,13 (2,80-3,46)·10⁹/л ($p>0,05$). На этом фоне наблюдали активацию цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ у детей с ГГ 1,34 (1,13-1,55) против группы контроля 1,05 (0,82-1,28)·10⁹/л ($p_{3-1}=0,031$). У больных ГГ отмечали достоверное увеличение содержания клеток, обладающих противовирусной активностью: субпопуляций лимфоцитов с фенотипами CD3-CD16+CD56+ при значении 0,59 (0,46-0,72) против 0,44 (0,35-0,53)·10⁹/л группы контроля ($p_{3-1}=0,033$) и Т-акт. (HLA-DR+CD3+) соответственно 0,55 (0,30-0,80) и 0,31 (0,22-0,40) %, где $p_{3-1}=0,041$.

В гуморальном звене субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD19+CD20+ достигала уровня 1,25 (95%ДИ:1,07-1,43) и 1,40 (1,19-1,61)·10⁹/л соответственно ($p>0,05$). При этом содержание иммуноглобулинов IgA было достоверно выше у пациентов, заболевших герпесом 0,22 (95%ДИ:0,17-0,27) против группы контроля 0,13 (0,08-0,18) г/л, где $p_{3-1}=0,004$. Показатели IgM были в пределах 0,75 (95%ДИ:0,56-0,94) и 0,72 (0,53-0,91) г/л соответственно ($p>0,05$). Склонность к гипогаммаглобулинемии у детей первого года жизни проявилась в группе 1 3,16 (95%ДИ:2,54-3,78) и группе 3 — 3,16 (2,69-3,63) г/л, $p>0,05$.

В фагоцитарном звене отмечали высокую поглотительную активность нейтрофилов у пациентов обеих групп 2,53 (95%ДИ:2,15-2,91)·10⁹/л против 2,71 (2,33-3,09)·10⁹/л, активность фагоцитоза достигала 90,88% (95%ДИ:88,94-92,82) и 91,03% (89,15-92,91), $p_{1-3}>0,05$. Наблюдали нормальное функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов: спонтанный НСТ-тест достигал значения 10,93% (95%ДИ:7,86-14,00) против 12,29% (8,00-16,58), стимулированный НСТ-тест — 17,00% (12,62-21,38) против 18,83% (13,92-23,74), $p_{1-3}>0,05$. У моноцитов отмечалась высокая поглотительная способность: группа 1 — 83,75% (95%ДИ:80,51-86,99), группа 3 — 86,65% (84,07-89,23), где $p>0,05$. При герпесвирусных гепатитах активность моноцитов была выше группы контроля 0,63 (95%ДИ:0,56-0,70)·10⁹/л против 0,55 (0,48-0,62)·10⁹/л ($p_{3-1}=0,042$).

Профиль цитокинов TNF- α , IL1 β , IFN- γ , IL6 не отличался у пациентов обеих групп. Наблюдали низкое содержание провоспалительного цитокина IL8 у больных ГГ 8,88 (95%ДИ:7,61-10,15) против 11,27 (9,36-13,18) пг/мл группы 1 ($p_{3-1}=0,023$). Показатели IL2 были ниже у детей группы 3 до 4,13 (95%ДИ:2,58-5,68) в сравнении с группой 1 — 6,72 (5,03-8,41) пг/мл, $p_{3-1}=0,019$. Отмечали тенденцию к низкому содержанию IL10, ингибирующего воспаление ($p>0,05$). Трансформирующий фактор роста TGF- β_1 определяли в количестве 34,96

(95%ДИ:31,61-38,31) у детей группы 1 и 32,26 (28,43-36,09) нг/мл у больных группы 3 ($p>0,05$) при референсных интервалах 4,6-45,0 нг/мл. Показатели гиалуриновой кислоты не различались в группе 1 — 56,72 (95%ДИ:47,50-65,94) и в группе 3 — 56,26 (44,73-67,79) нг/мл при диапазоне нормальных значений в пределах 0,0-75,0 нг/мл. По-видимому, дети первого года жизни имеют высокую концентрацию факторов роста независимо от этиологии заболевания, как факторы проявления динамики роста и развития ребёнка.

4.3. Динамика иммунного ответа на фоне противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов

Иммунологическое обследование провели у 43 детей группы 3, получивших лечение по протоколам «АВ» и «В». Состояние иммунного ответа оценивали в динамике до старта противовирусной терапии и по завершению лечения. В группе 3АВ наблюдали 20 больных ГГ, в группе 3В — 23 детей. Синдром желтухи длился в группе 3АВ 38,1 (95%ДИ:24,9-51,4) и 3В 54,7 (39,2-70,2) дней, $p=0,041$. Гиперферментемия дебютировала соответственно в возрасте 1,7 (95%ДИ:1,3-2,2) и 1,5 (1,2-1,8) мес., $p>0,05$. У всех больных выявляли гепатолиенальный синдром. Синдром холестаза чаще отмечали в группе 3В у 73,9% (17 из 23) детей против 35,0% (7 из 20) группы 3АВ, $p=0,005$. Ахолию наблюдали у одного и двух пациентов соответственно. Показатели ГГТП повышались незначительно до 32,7 (95%ДИ:17,4-47,9) и 18,9 (15,0-22,6) ед/л соответственно, уровень ЩФ был достоверно выше у больных группы 3В — 652,7 (534,4-744,0) в сравнении с 3АВ — 503,0 (397,2-608,9) ед/л, $p=0,023$. Индекс APRI повышался умеренно в группе 3АВ до 0,43 (95%ДИ:0,31-0,55), группе 3В — 0,52 (0,30-0,74), $p>0,05$.

Первоначально детям проводили базисную терапию, в том числе применяли НеоЦитотект® у четырёх больных (два в каждой группе). Продолжительность базис-терапии составила в группе 3АВ — 1,9 (95%ДИ:1,2-2,5) и 3В — 1,3 (0,9-1,7) мес., $p>0,05$. Показатели билирубина достоверно снизились, не достигнув нормального уровня, гиперферментемия сохранялась с тенденцией к повышению. Противовирусная терапия дебютировала в возрасте 5,9 (95%ДИ:4,2-7,6) и 3,3 (2,7-4,0) мес. соответственно, где $p=0,002$, т.е. по протоколу «АВ» этиотропное лечение гепатитов стали проводить позднее на 1,5-3,6 мес. До старта ПВТ в группе 3АВ на фоне приёма препаратов УДХК отмечали синдром цитолиза: уровень АсАТ сохранялся в интервале от 67,6 (95%ДИ:43,3-92,0) до 59,6 (45,1-74,2) ед/л; АлАТ — от 72,8 (41,1-104,5) до 63,8 (48,5-79,0) ед/л, $p>0,05$.

Противовирусная терапия проводилась по комплексной программе: ацикловир дети получали в группе 3АВ 8,0 (5,5-10,0) и 3В — 6,0 (6,0-8,5) недель; интерферон- α применяли 6,0 (4,0-6,0) и 6,0 (4,0-7,0) мес. соответственно; препарат с содержанием УДХК назначали в течение 6,5 (4,0-

8,0) и 6,0 (5,5-8,0) мес., $p > 0,05$. На фоне ПВТ происходила нормализация показателей билирубина и щелочной фосфатазы, исчезли проявления холестаза и гепатолиенального синдрома. Продолжительная этиотропная терапия привела к стабильному снижению уровня трансаминаз, достижению стойкого биохимического ответа у 90-91,3% детей в катмнезе (рис. 101, 102).

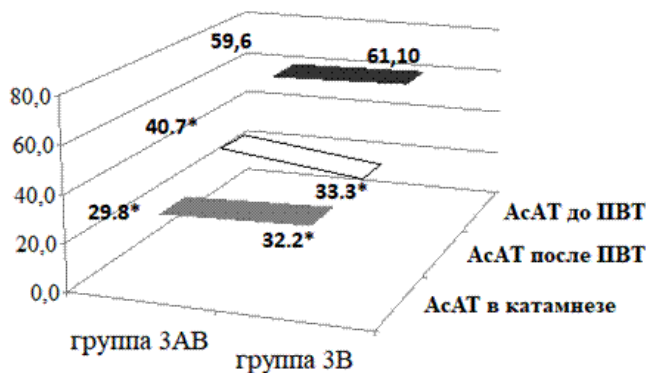


Рис. 101. Динамика уровня АсАТ у больных герпес-гепатитами на фоне комплексной ПВТ, ед/л (* - критерий $p < 0,05$)

Рецидивы гепатита отмечали у пациентов обеих групп: в 40,0% (8 из 20) и 39,1% (9 из 23) случаев; отсутствие вирусологического ответа (ОВО) наблюдали у 15,0% (3 из 20) и 4,3% (1 из 23) больных соответственно, $p > 0,05$. На фоне позитивного ответа и достижения клинко-лабораторной ремиссии, подавления репликации возбудителей герпесвирусных инфекций, мы наблюдали динамику иммунного ответа детей на ПВТ, проведённую по протоколам «AB» и «B».

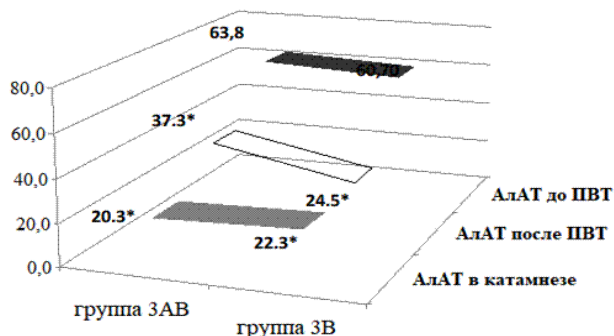


Рис. 102. Динамика уровня АлАТ у больных герпес-гепатитами на фоне комплексной ПВТ, ед/л (* - критерий $p < 0,05$)

В группе 3В отмечали нормализацию уровня гемоглобина от 107,0 (95%ДИ:101,5-112,5) до 113,3 (110,5-116,1) г/л и эритроцитов 3,7 (3,5-3,9) до 4,3 (4,1-4,4)·10¹²/л, $p=0,008$. У пациентов обеих групп происходило снижение абсолютных показателей лейкоцитов (Leu), лимфоцитов (Limf) и моноцитов (Mon), $p=0,047$, а в группе 3В данные признаки достигли нормальных значений в сравнении с группой 3АВ: Leu 8,7 (95%ДИ:7,7-9,6) против 10,3 (9,5-11,2)·10⁹/л, $p=0,016$; Limf 5,4 (4,8-6,0) против 6,8 (6,0-7,5)·10⁹/л, $p=0,010$; Mon 0,4 (0,3-0,5) против 0,7 (0,6-0,8)·10⁹/л, $p=0,0004$ (рис. 103).

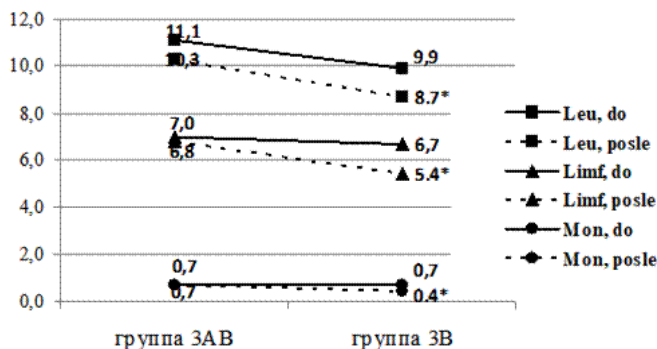


Рис. 103. Динамика уровня лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов на фоне проведения ПБТ герпес-гепатитов, 10⁹/л (* - критерий $p<0,05$)

Под влиянием ПБТ происходило снижение факторов роста TGF- β_1 в группе 3АВ от 32,5 (95%ДИ:27,4-37,6) до 23,5 (19,7-27,3) нг/мл, в группе 3В от 33,8 (29,5-38,1) до 26,9 (23,9-29,9) нг/мл, $p=0,001$ (рис. 104).

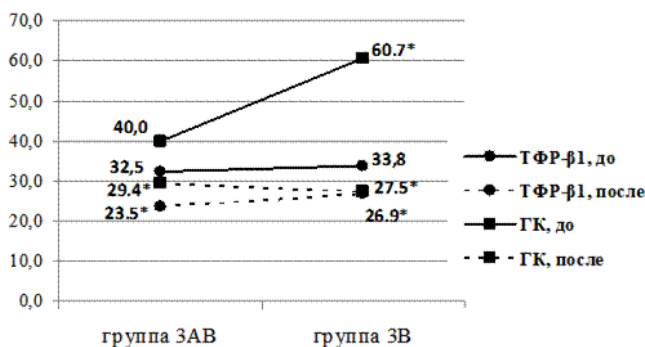


Рис. 104. Динамика трансформирующего фактора роста TGF- β_1 и гиалуроновой кислоты (ГК) у детей первого года жизни на фоне ПБТ, нг/мл (* - критерий $p<0,05$)

Показатели гиалуроновой кислоты (ГК) у больных группы ЗВ превышали уровень группы ЗАВ до старта ПВТ: 60,7 (95%ДИ:49,6-71,8) против 40,0 (30,7-49,3) нг/мл, $p=0,004$. После лечения уровень ГК снизился в обеих группах до определяемых значений 27,5 (22,5-32,5) и 29,4 (21,8-37,0) нг/мл соответственно, где $p<0,000$.

В клеточном звене иммунитета на фоне проведения ПВТ происходила передислокация сил (рис. 105).

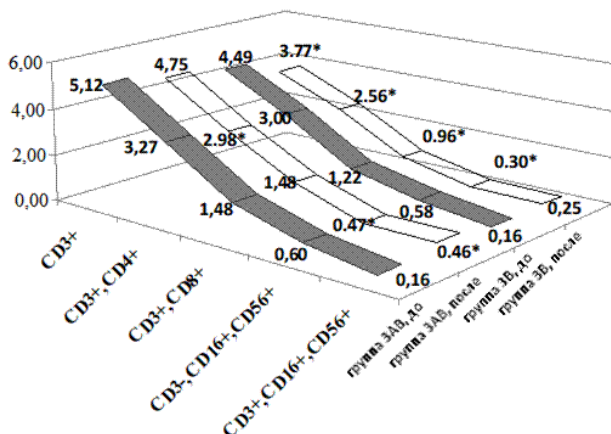


Рис. 105. Состояние клеточного звена иммунитета на фоне ПВТ герпес-гепатитов у детей первого года жизни, $10^9/\text{л}$ (* - критерий $p<0,05$)

В группе ЗАВ Т-лимфоциты с фенотипом CD3+ имели тенденцию к снижению значения до 4,7 (95%ДИ:4,1-5,4), а в группе ЗВ достоверно снизились до 3,8 (3,3-4,3), $p=0,021$. Происходило это за счёт уменьшения количества Т-хелперов с маркёрами CD3+CD4+ у пациентов обеих групп ($p=0,046$); снижения уровня цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ преимущественно в группе ЗВ ($p=0,003$); снижения содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+CD56+ ($p=0,005$), при достоверном падении их уровня в группе ЗВ ($p=0,019$). В процессе применения ПВТ отмечали количественное нарастание активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+CD56+ ($p=0,002$), преимущественно у больных, получивших лечение по протоколу «АВ», $p=0,036$.

Содержание В-лимфоцитов с фенотипом CD19+CD20+ у детей группы лечения не отличалось от показателей контрольной группы 1. Отмечали достоверное увеличение концентрации IgA в сравнении со здоровыми детьми ($p=0,004$). Уровень IgM был достоверно выше в группе ЗАВ до начала ПВТ и после лечения ($p=0,008$). Содержание IgG оставалось низким как у здоровых детей, так и у больных ГГ несмотря на лечение.

Поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови до старта ПВТ была на высоком уровне, соответственно у пациентов группы ЗАВ — 91,3 (95%ДИ:89,9-92,6) и 86,4 (83,5-89,4)%, для группы ЗВ — 90,8 (87,4-94,2) и 86,9 (82,7-91,0)%, $p > 0,05$ (рис. 106).

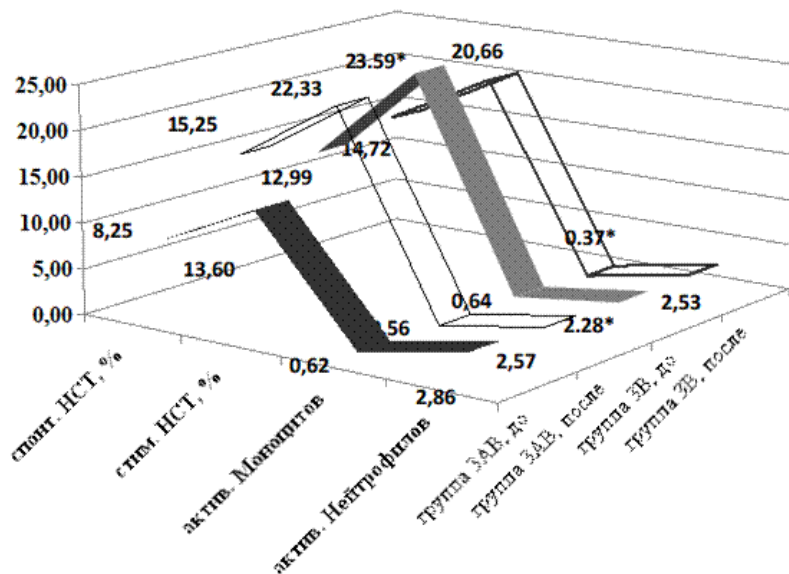


Рис. 106. Фагоцитарное звено иммунитета на фоне ПВТ герпес-гепатитов у детей первого года жизни (* - критерий $p < 0,05$)

После лечения функциональная активность нейтрофилов сохранилась на прежнем уровне, а поглотительная способность моноцитов достоверно снижалась, особенно в группе лечения ЗАВ — 79,6 (74,6-84,6)% в сравнении с ЗВ — 82,7 (77,9-87,5)%, $p = 0,008$. У пациентов обеих групп в период активного гепатита процесс внутриклеточного киллинга моноцитов был высоким, а после ПВТ активность моноцитов уменьшалась ($p = 0,0002$) и достигала в группе ЗВ значения 0,37 (0,34-0,40) в сравнении с ЗАВ 0,56 (0,47-0,65), $p = 0,001$. Складывается впечатление, что ранним назначением ПВТ мы снимаем напряжение моноцитов, тем самым уводя их от агрессивной ответной реакции, а снижая их количественный состав, мы убираем воспаление и создаём условия для восстановления резервных возможностей фагоцитарного звена иммунитета.

Внутриклеточная активность нейтрофилов у больных группы ЗВ была снижена до старта ПБТ ($p=0,015$), затем она повышалась до уровня здоровых детей 2,53 (95%ДИ:2,15-2,91). Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов проявила себя активнее у детей группы ЗВ ($p=0,011$). После лечения показатели НСТ-теста оставались по-прежнему высокими в сравнении с группой контроля, где уровень спонтанного НСТ-теста составил 10,93 (7,86-14,00)% и стимулированного НСТ-теста 17,00 (12,62-21,38)%, $p>0,05$.

Цитокиновый профиль проявился следующим образом. На старте ПБТ уровень $TNF\alpha$, интерферона — $IFN\gamma$, интерлейкинов — $IL1\beta$, $IL6$, $IL10$ не отличался от показателей детей группы контроля, а концентрация $IL8$ и $IL2$ была снижена у больных ГТ, где $p=0,023$ и $p=0,019$ соответственно. После лечения отмечалась тенденция к снижению уровня $IL8$, уменьшилась концентрация $IL1\beta$ ($p=0,020$), происходило достоверное нарастание показателей $IL2$ и $IL10$, где $p=0,002$ и $p=0,033$ соответственно (рис. 107). В наших исследованиях не удалось определить уровень $IL12$ и $IFN-\alpha$, возможно они вырабатываются в организме младенцев локально и оказывают паракринное действие на клетки-мишени.

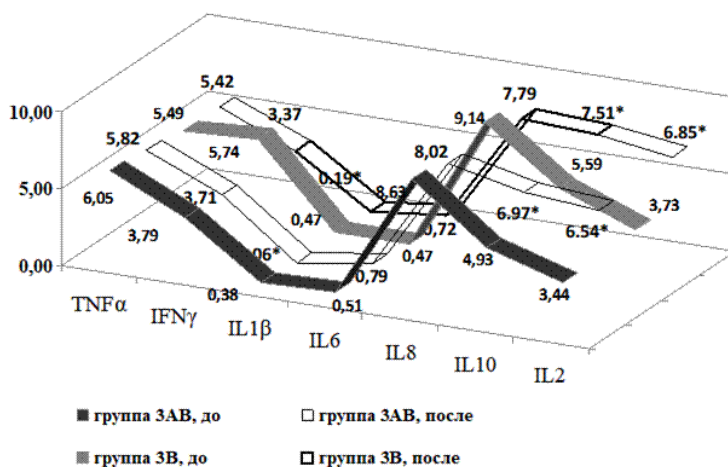


Рис. 107. Динамика показателей цитокинов на фоне лечения герпесвирусных гепатитов (* - критерий $p<0,05$)

Решающее правило выявления иммунных взаимосвязей при проведении противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов у детей

Уровень значимости отличий иммунного профиля у больных, получивших комплексную ПБТ, по совокупности признаков (X_i) D7, D10, D11, D14, D28, D29, D33 составляет $p<0,0001$. Коэффициенты (K_i) относительной информативности дискриминантной функции равны:

X_i	K_i	Признаки
D7	-0,31684	Уровень IL2
D10	0,45026	Уровень TGF- β_1
D11	0,53085	Уровень гиалуроновой кислоты (HA)
D14	-0,64177	Моноциты, абс.
D28	0,17352	NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), абс.
D29	-0,47379	TNK (CD3+CD16+CD56+), %
D33	0,94994	Активность моноцитов, %

Коэффициенты (A_i) решающего правила определения совокупных изменений в состоянии иммунного статуса пациентов «до и после» проведённого лечения составляют:

X_i	A_i
D7	-0,07951
D10	0,05154
D11	0,02737
D14	-2,69574
D28	0,53850
D29	-1,86364
D33	5,04249
CONSTANT	-3,07943

Алгоритм прогноза происходящих изменений в иммунном гомеостазе больных детей, получивших ПБТ, вычисляем по формуле:

$$D = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT}$$

Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации иммунологических маркёров, определяющих позитивный прогноз в ответ на проведение ПБТ, составляет 92,6%. Специфичность — 85,7%. Эффективность прогноза составляет 88,7%.

Решающее правило выявления совокупности клинико-иммунологических признаков, определяющих прогноз проведения ПБТ герпес-гепатитов

Уровень значимости отличий на фоне проведённой ПБТ по совокупности клинико-иммунологических признаков (X_i) D7, D11, D14, D33, L5, L18, L63, L69, L131, L134, L156 составляет $p < 0,0001$. Коэффициенты (K_i) относительной информативности дискриминантной функции равны:

X_i	K_i	Признаки
D7	-0,02677	Уровень IL2
D11	0,21035	Уровень гиалуроновой кислоты (HA)
D14	0,59859	Моноциты, абс.
D33	-0,99709	Активность моноцитов, %
L5	0,99405	Увеличение размеров печени, см.

L18	0,18885	Уровень АлАТ, ед/л
L63	0,29332	Обнаружение аСМV IgM
L69	0,61384	Обнаружение ДНК CMV в крови
L131	-0,41961	Непосредственный вирусологический ответ (НВО)
L134	-0,63884	Непосредственный биохимический ответ (НБО)
L156	-0,15738	Уровень ЩФ, ед/л

Коэффициенты (A_i) решающего правила определения совокупных изменений в состоянии пациента в результате лечения составляют:

X_i	A_i
D7	-0,00602
D11	0,01324
D14	2,80622
D33	-6,36398
L5	6,97446
L18	0,00869
L63	0,92368
L69	1,93304
L131	-1,66528
L134	-2,17705
L156	-0,00079

CONSTANT 0,26681

Алгоритм прогноза происходящих клинико-иммунологических изменений вычисляем по формуле:

$$D1 = \sum X_i \times A_i + \text{CONSTANT}$$

Если $D1 < 0$, то результат лечения положительный, иначе — негативный.

Чувствительность алгоритма или вероятность правильной идентификации результатов лечения, составляет 98,8%. Специфичность — 92,4%. Эффективность прогноза составляет 95,6%.

4.4. Обсуждение результатов иммунологического обследования детей с герпесвирусными гепатитами

Описание иммунного статуса у детей первого года жизни, страдающих гепатитами герпесвирусной группы, встречается редко, а в отечественной и зарубежной литературе приводятся результаты многочисленных исследований при ХГВ, ХГС, ВГС, герпесвирусных инфекциях, билиарной атрезии, публикуются также обзоры [8, 38, 41, 46, 52, 54, 67, 69, 72, 101, 221, 223, 236, 254, 288]. Так, проведено сравнительное исследование цитокинов IL1 β , TNF- α , IL8, IFN- α , IFN- γ и IL4 у 117 детей в возрасте 1-3 года и старше, инфицированных вирусами гепатитов В и С [115]. Авторы отмечают гиперпродукцию IL1 β и TNF- α

при дефиците IL8 и IFN- α у детей раннего возраста. При ХГС длительно сохраняется преобладание продукции IL4 над IFN- γ . В исследованиях других авторов показано, что в крови больных ХГС на ранних стадиях фиброгенеза Fо-F2 регистрируется наибольшая степень продукции TGF- β_1 , а наименьшая — при F3-F4 [109]. Выявлена умеренно-выраженная обратная связь между содержанием TGF- β_1 и уровнем лимфоцитов с фенотипами CD3/CD25+, CD3/HLA-DR+. При ХГС была проведена комплексная оценка изоформ TGF- β_{1-2-3} и обнаружено повышение их концентрации в паренхиме печени при формировании ЦП [21]. Существуют исследования в частности интерлейкин 1 β -зависимого механизма развития неспецифического реактивного гепатита при стрессе [42].

Исследованы изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей первых трёх месяцев жизни при врождённой ЦМВИ и ВПГИ [69]. Выявлено, что снижение экспрессии рецептора TLR-2 ассоциируется со снижением уровня IFN- α , IFN- γ и IL12, а также с повышением продукции IL6. Нарушение формирования связей между врождённым и адаптивным иммунитетом, возможно, происходит под влиянием полиморфизма генов, так утверждают авторы.

В нашем исследовании при герпесвирусных гепатитах мы наблюдали нормальный уровень Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ и Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, отмечали повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов с маркерами CD3+CD8+, натуральных киллеров CD3-CD16+CD56+ и Т-клеток с фенотипом HLA-DR+CD3+. По-видимому, так происходит мобилизация клеточного ответа младенцев при ГГ и осуществляется противовирусная защита. Гуморальное звено у больных гепатитами демонстрировало такие же возможности, как и у здоровых детей: содержание В-лимфоцитов с маркерами CD19+CD20+ не различались в группах. Уровень IgA был повышен, а значения IgG снижены, в аналогичных исследованиях также было показано, что гипогаммаглобулинемия в целом характерна для детей раннего возраста [46].

По нашим данным, при гепатитах герпесвирусной этиологии показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста повышались, а моноциты выполняли внутриклеточный киллинг на высоком уровне по сравнению с группой контроля. Складывается впечатление, что моноциты берут на себя ведущую роль по устранению вирусной агрессии. Мы зарегистрировали пониженный уровень IL8, было снижено содержание IL2. Показатели TGF- β_1 и гиалуроновой кислоты не имели различий в группах наблюдения. Вероятно, факторы роста у детей первого года жизни не подвержены влиянию вирусов герпеса, а уровень ГК значительно повышается только при формировании тяжелого фиброза. В исследованиях других авторов было показано, что содержание ГК и коллагена IV достоверно увеличивается в сыворотке крови у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени

по мере нарастания фиброза и достигает максимума при циррозе печени [15, 83, 155, 281].

По нашему мнению, при герпесвирусных гепатитах в организме детей грудного возраста в ответ на воспаление происходит мобилизация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, коррекция уровня цитокинов, активация в системе мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов. Все усилия направлены на регуляцию системы противовирусной защиты, но вероятно не достаточно активно функционирует супрессорная система с участием Th1 и Treg-клеток. Известно, что естественные Treg-лимфоциты с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+ диссеминируют из тимуса на 3-4-й день неонатального периода, выполняя роль гаранта стабильного гомеостаза [35]. Существуют разновидности адаптивных Treg-клеток, когда Treg-1 продуцируют IL10, а Treg-2 синтезируют TGF- β [318]. Функциональная гипореактивность у новорождённых и детей раннего возраста заключается также в пониженной экспрессии рецепторов Th1, слабой выработке цитокинов Th2 [220]. На поверхности Т-лимфоцитов выявлено нарушение экспрессии рецепторов IL12, а продукция IFN- γ индуцируется цитокином TNF- α . Многие исследователи отмечают низкий уровень экспрессии IL2R на поверхности лейкоцитов периферической крови, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, в то же время именно IL2R является корецептором CD25-клеток [35, 37, 134].

Известно, что поляризация Т-клеток в Th1-типа происходит в присутствии IFN- γ и/или IL12, в то время как наличие IL4 приводит к профилю Th2-типа [319]. На генетическом уровне дифференцировка Т-лимфоцитов в Th1 осуществляется с помощью активатора транскрипции STAT1 и сигнальных путей STAT4 с образованием IFN- γ , IL12. Подавление же пути STAT4 и активация сигнала STAT6 приводит к продукции IL4 с появлением Th2. Угнетение Th1 ответа или РГЗТ с ингибированием секреции IL12 и IFN- γ происходит при участии TGF- β [272]. Обнаружено, что TGF- β активирует рецепторы TNF-R₂(p75) на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые индуцируют апоптоз активированных Т-лимфоцитов и подавляют Th1 ответ через выработку TNF- α . Возможно, по этой же причине в нашем исследовании мы не выявляли IL12. Активация же других рецепторов TNF-R₁(p55) на поверхности АПК индуцирует воспаление через продукцию того же TNF- α .

В нашем исследовании при лечении герпесвирусных гепатитов по протоколам «В» и «АВ» происходило достоверное снижение уровня CD4+, CD8+ и CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов, увеличение продукции IL2, IL10, IgA, повышение количества CD19+ клеток, ЦИК, снижение концентрации IL1 β . Нами зарегистрировано достоверное повышение показателей ЦИК и подавление моноцитоза со снижением функциональной их активности. Методом дискриминантного анализа была выявлена связь, устанавливающая положительную динамику клинико-лабораторных проявлений гепатита у детей с изменением иммунного ответа на лечение. Чувствительность

прогнозирования позитивного ответа составила 98,8%. После лечения исчезла гепатомегалия, был достигнут непосредственный вирусологический и биохимический ответ, произошла нормализация уровня щелочной фосфатазы. Нами выявлена связь с динамикой повышения уровня IL2, снижения продукции гиалуроновой кислоты, уменьшения абсолютного количества моноцитов и их функциональной активности.

Таким образом, протокол противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов у детей грудного возраста, включающий схему длительного применения препаратов ацикловира в комплексе с УДХК и интерфероном-α, помогает добиться устойчивой клинико-лабораторной ремиссии через подавление репликации вирусов и коррекцию иммунного гомеостаза с эффективностью позитивного прогноза 95,6%. В то же время, обратимость процессов фиброгенеза позволяет оптимистично смотреть на возможность терапевтической коррекции активных гепатитов у детей раннего возраста.

Глава 5.

ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОГОРТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста

В научном сообществе по-прежнему остаются спорными вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций, обсуждаются закономерности и последствия перинатального инфицирования человека [73, 75, 135, 156]. Возможность реализации анте-, интра- либо постнатального пути заражения поддерживает напряженность ситуации и подтверждает актуальность научной дискуссии [3, 27, 33, 52, 53, 57, 72, 73, 74, 102, 106, 125, 168, 175, 177, 186, 206, 211, 246, 283, 300, 303, 311, 312, 321, 322, 324, 331]. Течение и исход инфекционного процесса определяются сложным комплексом взаимодействия патогена(ов) с макроорганизмом, а механизм хронизации обусловлен гетерогенными свойствами возбудителя, путями инфицирования и связан с иммунной системой ребенка, от адекватности функционирования которой зависит исход заболевания [8, 38, 67, 69, 84, 91, 101, 138, 139, 145, 167, 193, 198, 213, 221, 223, 224, 249, 271, 288, 294]. Доля инфекционных факторов, принимающих участие в формировании гепатитов у детей, достигает 45,1% [155, 199, 207, 257]. Вероятность возникновения клинической ситуации становится высокой в том случае, если у новорождённого ребёнка желтуха длится более трёх недель и протекает по сценарию неонатального холестаза либо неонатального гепатита [16, 50, 209, 215, 219, 234, 244, 277, 295].

В настоящее время представляется интересным выявление клинικο-морфологических закономерностей формирования гепатитов у детей первого года жизни при разных нозологических формах [9, 23, 49, 62, 65, 117, 152, 155, 165, 208]. Малоизученными остаются вопросы идентификации антигенов возбудителей TORCH-инфекций и белков апоптоза при ИГХ исследовании материалов пункционной биопсии печени у детей грудного возраста [55, 159, 166, 181, 184, 209, 214, 217, 227, 229, 268, 301]. Продолжается поиск малоинвазивных методов обследования, информативных для диагностики тяжести структурных повреждений печени у младенцев [15, 44, 83, 93, 98, 142, 160, 234, 245, 280, 281, 308, 323]. Оптимизация протоколов лечения врожденных вирусных гепатитов В, С и герпесвирусных гепатитов у младенцев, построение патогенетической модели иммунопосредованного ответа при терапии герпесвирусных гепатитов, апробация протокола лечения гепатитов при микоплазмозе имеет большое научно-практическое значение [7, 14, 17, 36, 46, 56, 66, 71, 96, 103, 111, 114, 116, 124, 130, 131, 132, 137, 144, 163, 194, 210, 218, 263, 269, 286, 287, 305, 322]. Всё вышеизложенное явилось основанием для клинического наблюдения.

За период с 2005 г. по 2014 г. нами были выполнены когортные проспективно-ретроспективные исследования у 314 детей грудного возраста, рожденных в группе риска перинатального инфицирования вирусами гепатитов В или С, герпесвирусами 2, 4, 5 или 6-го типов, микоплазмозом и уреаплазмозом. Критерием исключения стали младенцы, имеющие в анамнезе сепсис или гнойные инфекции, гемолитическую болезнь новорождённых, билиарную атрезию, фетальный алкогольный синдром, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, наследственно-генетические заболевания, перинатальный контакт по туберкулёзу, врождённый сифилис, ВИЧ-инфекцию, недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также после парентерального питания [1, 60, 76, 87, 92, 95, 97, 113, 129, 172, 173, 182, 207, 215, 230, 234, 242, 277, 279, 285, 289, 295]. Наблюдение детей проводили до 36 месяцев жизни. Программа клинических исследований осуществлялась при наличии информированного согласия родителей и была одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России. Распределение больных по группам проводили по этиологическому признаку, для верификации причинно-значимых возбудителей использовали современные методы серологической и молекулярно-биологической идентификации маркёров инфекционных агентов [26, 27, 45].

В контрольную группу (группа 1) отнесли истории развития 81 ребёнка, у которых перинатальный контакт с возбудителями TORCH-инфекций не был реализован. У 233 детей (основная группа) анте-, интра- либо постнатальное инфицирование сопровождалось формированием гепатитов. В основной группе, неоднородной по этиологическим факторам, у 51 пациента диагностировали врожденный гепатит В или С (группа 2), у 158 детей обнаружили маркеры репликации герпесвирусных инфекций (группа 3), у девяти детей определяли редкие случаи гепатитов на фоне микоплазмоза/уреаплазмоза (группа 4), а у 15 больных маркёры инфекций не выявили (группа 0). В структуре вирусных гепатитов преобладал HCV-гепатит 84,3%. В структуре герпесвирусных гепатитов у 89,2% больных обнаружили маркёры репликации цитомегаловируса (CMV), а еще у 7,0% младенцев герпес 6-го типа (HHV6), 2,5% - вирус Эпштейна-Барр (EBV), у 1,3% детей верифицировали вирус простого герпеса 2-го типа (HSV). Возбудителей микоплазмоза/уреаплазмоза идентифицировали у 3,9% больных гепатитом.

Доношенную беременность наблюдали у 88,5% женщин, гестационный возраст составил 39,0 (95%ДИ:38,0-40,0) недель. Недоношенными родились 11,5% младенцев, 1 степень недоношенности регистрировали у 21 и 2 степень — у 15 детей, различия между группами не выявлены: в группе контроля недоношенных детей было 6,2%, в основной группе 13,3% ($p > 0,05$). Безводный период был продолжительным у матерей групп 2, 3 и 4 в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Вакцинацию против гепатита В провели в

роддоме более чем у 86,4% новорождённых, однако показатель иммунизации был низким у детей с герпесвирусными гепатитами и составил 66,5% ($p < 0,001$). Естественное вскармливание достоверно реже проводили у 52,9% детей ВГС и 53,0% больных криптогенным гепатитом, поскольку были противопоказания при определении ВИЧ-статуса у матери либо по клиническому состоянию новорождённого ребёнка соответственно.

По данным других исследователей, риск передачи вирусов гепатита В или С реализуется при наличии высокой вирусной нагрузки у беременной женщины во время длительного безводного периода [57, 70, 99, 109, 177, 325]. Доказано, что выбор операции методом кесарева сечения, факт применения естественного вскармливания и продолжительность кормления грудью не влияют на частоту передачи НС-вируса ребёнку [33, 175, 324]. Показано, что более 60,0% младенцев заражаются в момент реактивации латентной ЦМВИ у матери, в том числе постнатально при кормлении грудью [300, 321].

В нашем исследовании затяжная желтуха более 30,0 дней стала предиктором поражения гепатобилиарной системы у младенцев групп 3, 4, 0 ($p < 0,014$). При ВГВ и ВГС регистрировали случаи атипичного дебюта заболевания. Повышение уровня трансаминаз при ГГ происходило до трёх месяцев жизни ребёнка, при ВГВ - в 3,0-3,5 мес. и ВГС - 4,5-6,5 мес. ($p < 0,0001$). При герпесвирусных гепатитах показатели АсАТ преобладали над уровнем АлАТ, при вирусных гепатитах уровень АлАТ был достоверно выше значения АсАТ. При всём этиологическом многообразии гепатитов, цитолиз и желтуху наблюдали на фоне гепатолиенального синдрома, но увеличение размеров селезёнки достоверно чаще регистрировали при ГГ, КГ и микоплазмозе ($p < 0,004$). Синдром холестаза, в том числе ахолию, высокий уровень щелочной фосфатазы и ГГТП достоверно чаще определяли при ГГ и КГ ($p < 0,004$). Индекс APRI повышался у всех пациентов с гепатитами в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,007$).

У младенцев с герпесвирусными и криптогенными гепатитами, в отличие от больных вирусными гепатитами и микоплазмозом, наблюдали признаки поражения ЦНС, а именно: ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза ($p < 0,0001$), гипертензионно-гидроцефальный синдром ($p < 0,022$), пирамидную недостаточность ($p < 0,0001$), миотонический синдром ($p < 0,002$), синдром вегето-висцеральных дисфункций ($p < 0,0001$), синдром двигательных нарушений ($p < 0,0001$), судорожный синдром ($p < 0,020$). При герпесвирусных инфекциях выявляли признаки морфофункциональной незрелости (13,9%), маркёры соединительнотканной дисплазии (16,5%), как ДХЛЖ, ФОО и грыжи, нейтро- (17,5%) и тромбоцитопению (9,3%), гипогаммаглобулинемию ($p < 0,028$). Отсроченными проявлениями врождённой ЦМВИ стало формирование тугоухости и ангиопатии сетчатки у 5,0% и ДЦП у 0,7% больных. Задержку психо-речевого развития и резидуальную церебральную недостаточность регистрировали соответственно в 7,7 и 25,0 % случаев ГГ ($p < 0,040$). У больных с герпесгепатитами и микоплазмозом отмечали полиадению ($p < 0,010$). Атопический дерматит и конъюнктивит наблюдали

чаще у пациентов с микоплазмозом ($p < 0,042$). Нормохромную анемию 1-2 степени диагностировали достоверно чаще у детей групп 3, 4 и 0 ($p < 0,008$).

Следовательно, многообразие клинико-лабораторных синдромов, в том числе и гепатиты, являются «визитной карточкой» генерализованной формы герпесвирусной инфекции. У больных с микоплазмозом гепатит проявляется на фоне конъюнктивита, множественной лимфадении, атопического дерматита и нормохромной анемии. Для врождённых вирусных гепатитов В и С характерны атипичный дебют заболевания и классический синдромокомплекс гепатита.

У 11 больных ВГС мы наблюдали ассоциации с возбудителями герпесвирусных инфекций. В дальнейшем в группе комбинированных по этиологическому признаку гепатитов в 90,9% случаев происходили рецидивы заболевания. Особенностью микст-гепатитов стала высокая активность трансаминаз как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения противовирусной терапии: показатель АсАТ в 4,0-4,5 и АлАТ в 6,7-7,2 раза превышал контрольные значения, соответственно при моно-гепатите С в 2,3-2,5 и 2,9-3,1 раза. Индекс APRI при микст-гепатитах был выше показателя группы контроля в 4,5 раза, а при моно-гепатите С - в 2,5 раза.

Отличительные особенности были выявлены при гепатитах EBV-этиологии. Дети родились недоношенными в гестационном возрасте 32-34 недели с СЗВУР плода, имели достоверно высокий уровень общего билирубина и трансаминаз по сравнению с гепатитами CMV-, HHV6-, HSV-этиологии, ахолию, внутрижелудочковые кровоизлияния, признаки морфофункциональной незрелости ($p < 0,026$). Индекс APRI достигал значений 2,0 (95%ДИ:1,6-2,5) ед., а в гепатобиоптатах мы обнаруживали тяжелый фиброз (F3) либо цирроз печени (F4), $p < 0,010$.

В период с 2005 по 2014 г. у 11 младенцев основной группы отмечали неблагоприятные исходы, как цирроз печени (4,7%) и летальность (3,4%), обусловленную острой печеночной недостаточностью: при CMV-гепатите и гепатите EBV-этиологии — 7 случаев, криптогенном гепатите — 1 случай. Двум детям с циррозом CMV-этиологии была проведена трансплантация печени от доноров по родственной линии в ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий» им. В.И. Шумакова. У одного ребенка с врожденной ЦМВИ был диагностирован цирроз печени без летального исхода.

Впервые в когортных клинических исследованиях с высокой степенью вероятности была определена совокупность клинико-лабораторных данных и факторов отягощенного акушерского анамнеза, позволяющая отнести ребёнка к перинатальным контактам в группу здоровых детей либо больных гепатитами, где $p = 0,0001$ (рис. 108).

Детализация маркёров репликации возбудителей TORCH-инфекций должна проводиться на ранних этапах диагностического марафона, что позволяет ориентировать врача-педиатра на дальнейшие лечебно-

диагностические мероприятия, помогает в короткие сроки определить тактику наблюдения детей с перинатальным контактом и лечения больных гепатитами в амбулаторных условиях (рис. 109).

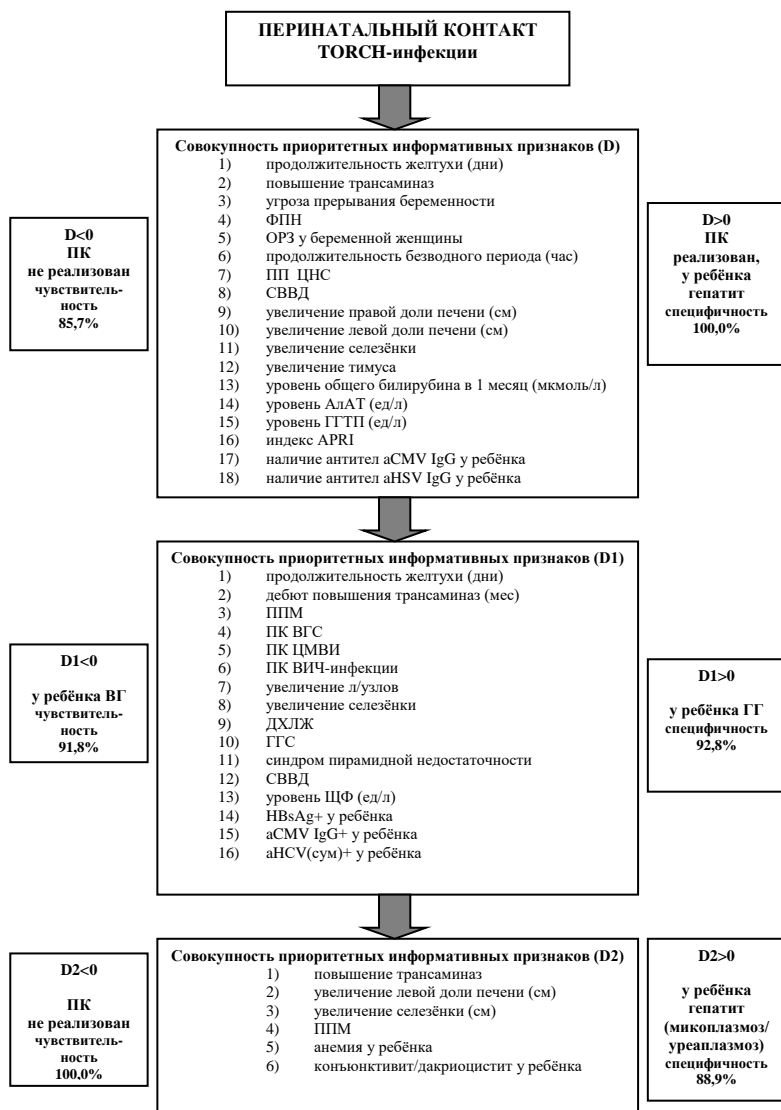


Рис. 108. Прогнозирование и отбор детей первого года с перинатальным контактом в группы наблюдения

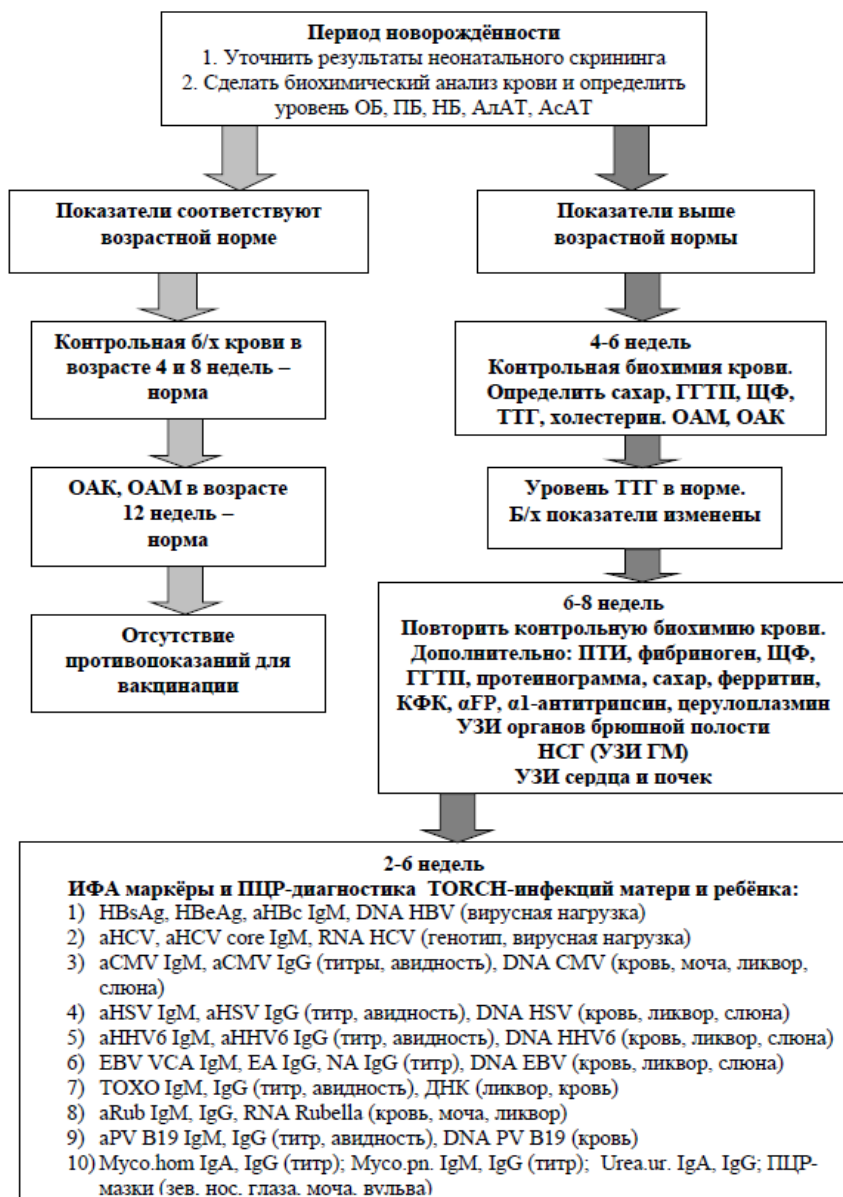


Рис. 109. Алгоритм дифференциальной диагностики гепатитов у новорождённых и детей первого года жизни с перинатальным контактом

Клинико-морфологические данные анализировали у 55 детей основной группы, которым диагностическую пункционную биопсию печени проводили в возрасте от 2,5 до 14,0 месяцев жизни. Распределение детей по группам осуществляли по этиологическому признаку. Гепатобиопсию в возрасте 2,5-7,0 месяцев провели детям с ГГ и КГ, при ВГВ и ВГС — в возрасте 10,0-14,0 мес. Морфологическое исследование биоптатов проходило на базе ГБУЗ «СОПАБ» г.Екатеринбурга, лаборатории гистологии ЦНИЛ УГМУ. Гепатобиоптаты подвергали стандартной обработке с окраской серийных срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Проводили ШИК-реакцию, реакцию Перлса для выявления гемосидерина, окраску рубановодородной кислотой для обнаружения меди. В гистологическом заключении использовали полуколичественную оценку степени активности по Knodell и фиброза по Desmet [24, 94, 158, 165, 200, 231].

Воспалительную инфильтрацию портальной и внутридольковой стромы лимфоцитами и эозинофилами отмечали во всех группах. Степень воспаления и некробиотических изменений была выражена при ГГ в сравнении с КГ и ВГ ($p=0,040$ и $p=0,012$ соответственно). Индекс гистологической активности (ИГА) был выше в группах ГГ и КГ ($p<0,0001$). Умеренный фиброз (F1-F2) отмечали при ВГ в 100,0% случаев, соответственно при КГ 53,3% и ГГ 44,0% случаев. Выраженный фиброз (F3-F4) наблюдали исключительно у пациентов ГГ и КГ. Признаки кистозного фиброза печени выявили при ГГ и не обнаружили у больных ВГ ($p<0,040$). Мы регистрировали формирование хронического гепатита у детей до 14,0 месяцев жизни независимо от продолжительности течения болезни и воздействия разных этиологических факторов.

Морфологические признаки холестаза выявляли достоверно чаще при ГГ и КГ ($p=0,003$ и $p=0,009$ соответственно). Поражение междольковых желчных протоков и дуктулопению отмечали преимущественно при ГГ ($p=0,026$). Во всех группах определяли перидуктальное склерозирование и пролиферацию желчных протоков. Признаки пигментного гепатоза наблюдали при ГГ за счет избыточного накопления железа в гепатоцитах и купферовских клетках ($p=0,004$), повышенное содержание липофусцина в паренхиме печени отмечали при КГ ($p=0,001$). Гемосидероз печени встречается также в описаниях других исследователей как проявление цитомегаловирусной либо парвовирусной инфекции, а липофусциноз, возможно, является маркёром деструктивных процессов, происходящих в гепатоцитах [34, 158].

Методом ИГХ-анализа мы проводили идентификацию антигенов вирусов в цитоплазме и ядрах гепатоцитов. В группе 2 частота выявления антигенов ВГВ (HBsAg) и ВГС (HCV NS3) достигла 75,0%. В группе 3 антиген CMV белок pp65 идентифицировали в 81,9% случаев, степень экспрессии антигена была достоверно значимой ($p=0,0001$). Антиген CMV p52 выявляли в ядрах гепатоцитов с частотой 77,2%, степень экспрессии белка была высокой ($p=0,002$). У одного больного (4,5%) группы 3 был обнаружен антиген HSV2-го типа. Антиген вируса EBV LMP1 верифицировали у трёх (13,6%) больных

герпесвирусными гепатитами. В трёх (5,4%) случаях из 55 наблюдений были выявлены маркёры микст-инфекций, это были ассоциации антигенов вирусов CMV и HCV, CMV и EBV, CMV и HBV.

В гепатобиоптатах методом ИГХ-исследования мы обнаружили маркеры апоптоза, в частности, белок p53. При ВГ определяли достоверно низкий уровень экспрессии белка p53, КГ - умеренную и выраженную экспрессию ($p=0,040$), а при ГГ наблюдали достоверно высокую степень активности белка p53 ($p=0,011$). Ингибирование механизма апоптоза происходило при помощи белка bcl-2, в нашем исследовании его выявляли в 60,0% случаев всех гепатитов. При ГГ отмечали тенденцию к выраженной экспрессии белка bcl-2 в пределах 51-80%, а при КГ и ВГ показатель индекса апоптоза bcl-2 не превышал 20%. Результаты ИГХ-анализа позволяют предположить, что при гепатитах любой этиологии происходит дисбаланс процессов апоптоза, о чём свидетельствуют обнаруженные белки индукции и ингибирования апоптоза, но активность проявляется достоверно выше при герпесвирусных гепатитах.

При определении тяжести структурных повреждений печени у детей грудного возраста мы использовали мультифакторный корреляционный анализ, информативными оказались восемь признаков: уровень АлАТ, индекс APRI, размеры левой доли печени по данным УЗИ, степень нарушения долькового строения печени, инфильтрация внутريدольковой стромы, степень некробиоза, ИГА, признаки дуктулопии. Индекс APRI вошёл в перечень лабораторных маркёров оценки тяжести структурных изменений, происходящих в паренхиме печени, эффективность алгоритма распознавания составила 94,0% ($p=0,0001$).

На основании выявленных клинико-лабораторных и морфологических нарушений нами впервые предложена патогенетическая модель формирования гепатитов и их исходов у детей грудного возраста (рис. 110). Установлено, что при герпесвирусных гепатитах наблюдаются следующие структурные изменения гепатобилиарной системы, как: высокая степень некробиоза гепатоцитов, холангиолит с поражением междольковых желчных протоков, перидуктальный склероз, дуктулопии, выраженная либо высокая степень экспрессии белков индукции (p53) и ингибирования (bcl-2) апоптоза гепатоцитов. В результате таких преобразований активируется фиброзогенный потенциал печени, создаются предпосылки для формирования хронического активного гепатита, внутри- и внепечёночной обструкции, холестаза, появляется высокая вероятность трансформации гепатитов в цирроз печени. У $\frac{3}{4}$ больных герпесвирусными гепатитами в момент проведения биопсии печени регистрируется слабый, умеренный либо тяжелый фиброз печени (F1-F3), формирование же цирроза печени (F4) происходит динамично в ускоренных темпах в течение первого года жизни. Показатель индекса APRI достигает уровня 2,2 (95%ДИ:1,4-3,0) единиц, рисунок 110.

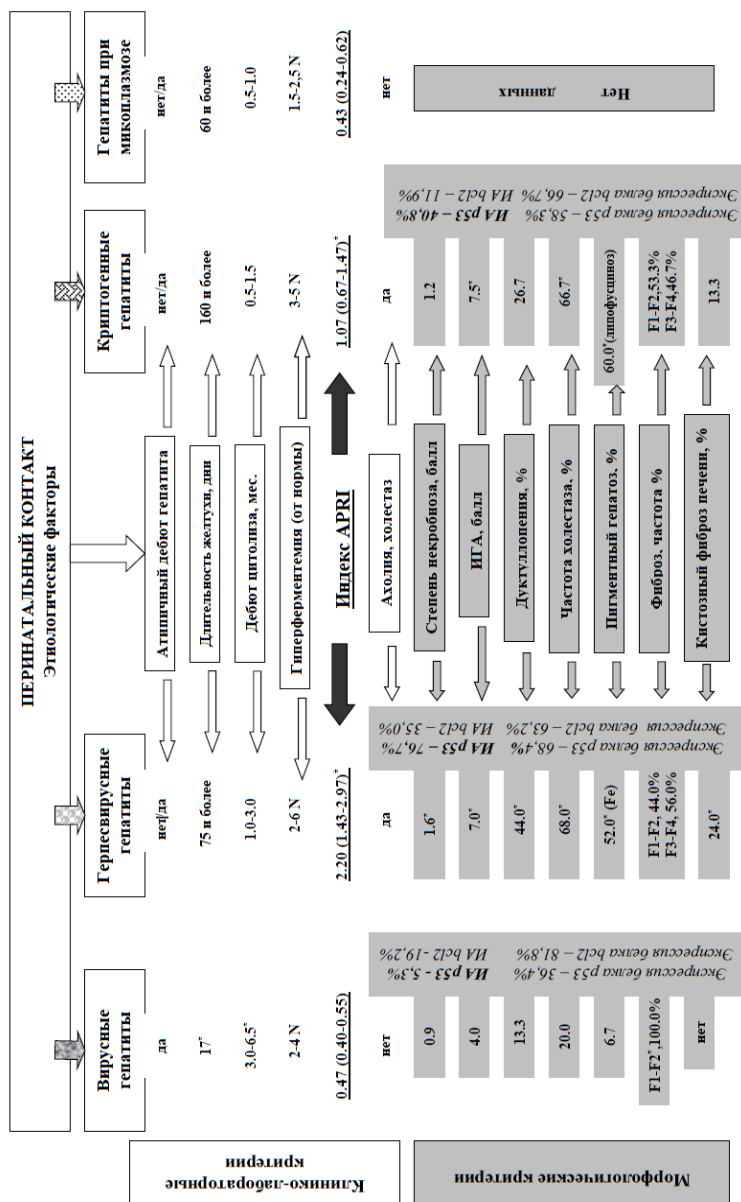


Рис. 110. Клинико-морфологические модели гепатитов у детей первого года жизни с перинатальным контактом
(* - критерий $p < 0,05$)

При врождённом гепатите В или С определяется слабовыраженная степень некролиза гепатоцитов, поражение билиарной системы минимальное, нет проявлений холестаза, фиброзогенный потенциал печени индуцирован слабо (F1-F2), отмечается низкий либо умеренный уровень активации белков апоптоза. Индекс APRI колеблется в пределах 0,5 (95%ДИ:0,4-0,6) единиц.

У детей проводили комплексную этиотропную и патогенетическую терапию, направленную на подавление репликации возбудителей болезни, воспаления и фиброгенеза. Продолжительность лечения, дозировка лекарственных препаратов была сопряжена с этиологическими факторами, динамикой клинико-лабораторных проявлений болезни, но не прекращалась тотчас по достижению клинико-лабораторной ремиссии. Мы наблюдали, что у детей с врожденным гепатитом С спонтанной элиминации вируса не происходило. Стабильную клинико-лабораторную ремиссию удалось получить у 87,5% пациентов при раннем старте противовирусной терапии, т.е. в период затяжного течения ВГС либо дебюта ХГС, а продолжительность курса лечения составляла не менее 12-14 месяцев. Старт противовирусной терапии при врожденном гепатите В на первом году жизни ребёнка, в стадии затяжного течения либо дебюта хронического гепатита, оптимизация протокола лечения позволили получить стойкую клинико-лабораторную ремиссию у 75,0% детей.

Лечение гепатитов при микоплазмозе было проспективным по варианту «случай-контроль». На фоне антибактериальной терапии у больных исчезали гепатомегалия, происходила нормализация уровня АлАТ и АсАТ, показателей билирубина и щелочной фосфатазы, отмечали снижение титра антител в 4,4 раза. Рецидив микоплазмоза наблюдали в 11,1% случаев в результате суперинфицирования в семье контактно-бытовым путём.

Рецидивирующее течение герпесвирусных гепатитов (ГГ) отмечали при лечении по протоколам «А» 75,0%, «АВ» 79,2% и «С» у 90,9% больных против 15,1%, пролеченных по протоколу «В». Летальные исходы при ГГ произошли в группе лечения «А» в 20,8%, «АВ» 4,2% и «С» 10,0% случаев в сравнении с протоколом «В», где не было ни одного случая гибели детей. В катамнезе у детей с ГГ, получивших противовирусную терапию по протоколу «В» и «АВ», уровень трансаминаз оставался в пределах нормы. Однако гиперферментемия сохранялась в группах лечения герпесвирусных гепатитов по протоколу «А» и «С» ($p < 0,007$).

Характер иммунного ответа исследовали у 43 детей первого года жизни, страдающих ГГ и получивших лечение по протоколам «АВ» и «В». Состояние иммунитета оценивали в динамике до старта ПВТ и по завершению лечения. В группе 3АВ наблюдали 20 больных ГГ, в группе 3В - 23. Первоначально детям назначали базисную терапию, в том числе применяли НеоЦитотект® у четырёх больных (по два случая в каждой группе), при этом показатели билирубина достоверно снижались, но сохранялась гиперферментемия.

На фоне противовирусной терапии по протоколам «В» и «АВ» нами выявлено достоверное снижение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и

моноцитов периферической крови ($p < 0,05$). В Т-клеточном звене изменения характеризовались уменьшением числа Т-хелперов CD3+CD4+ и цитотоксических лимфоцитов с фенотипами CD3+CD8+ и CD3-CD16+CD56+, наблюдали увеличение популяции Т-клеток с маркерами CD3+CD16+CD56+ ($p < 0,046$). В гуморальном звене определяли повышение количества CD19+клеток, уровня IgA, ЦИК ($p < 0,004$). После лечения достоверно уменьшилось содержание провоспалительного цитокина IL1 β , увеличилась концентрация IL2 и IL10, отмечали тенденцию к снижению показателей IL8, происходила нормализация уровня IFN γ ($p < 0,020$). Нами выявлено снижение поглотительной способности и внутриклеточной активности моноцитов. На фоне противовирусной терапии происходило достоверное уменьшение показателей TGF- β_1 и гиалуроновой кислоты ($p < 0,001$).

Установлено, что на фоне противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов исчезла гепатомегалия, наблюдали подавление репликации цитомегаловируса, нормализовался уровень АлАТ и щелочной фосфатазы, при этом была выявлена связь с динамикой повышения уровня IL2, снижения продукции гиалуроновой кислоты, уменьшения абсолютного количества моноцитов и их функциональной активности ($p < 0,0001$).

Принимая во внимание результаты собственных исследований, мы разработали концепцию формирования иммуноопосредованного ответа при герпесвирусных гепатитах под влиянием противовирусной терапии (рис. 111). Известно, что ростовым фактором для Th1 является IL2, а IL1 β запускает каскад провоспалительных цитокинов [134]. По-видимому, на фоне лечения ГТ повышается уровень экспрессии рецепторов IL2R на поверхности Th1-типа и увеличивается продукция IL2. Естественные Treg-клетки под влиянием IL2 обучают наивные CD4+CD25-лимфоциты супрессорной активности, превращая их в CD4+CD25+Treg-клетки, а продукция IL10 повышается благодаря активации фактора транскрипции STAT5 [275]. Одним из основных эффектов действия CD4+CD25+Treg и IL10 является снижение воспаления в тканях, обусловленное провоспалительными цитокинами и цитотоксическими лимфоцитами. Это способствует выживанию и длительной персистенции возбудителей оппортунистических инфекций, в частности, герпесвирусов. В исследованиях показано, что IL2 активирует рецепторы NK-клеток, а CD56+клетки, находясь преимущественно в паренхиме печени, обретают свойства Treg-клеток, продуцируя IL10 либо модулируя продукцию IL10 макрофагами через активацию лиганд аденозиновых рецепторов [326]. Клетки Treg1 могут оказывать иммуносупрессивное действие на CD4+ и CD8+ лимфоциты.

На фоне лечения нами зарегистрировано достоверное повышение показателей ЦИК, подавление моноцитоза и снижение функциональной активности моноцитов. Известно, что апоптоз мононуклеарных клеток инициируется с помощью ЦИК-ов, влияющих на их FcR-рецепторы [134]. Возможно, так в нашем исследовании происходит нормализация численности моноцитов периферической крови.

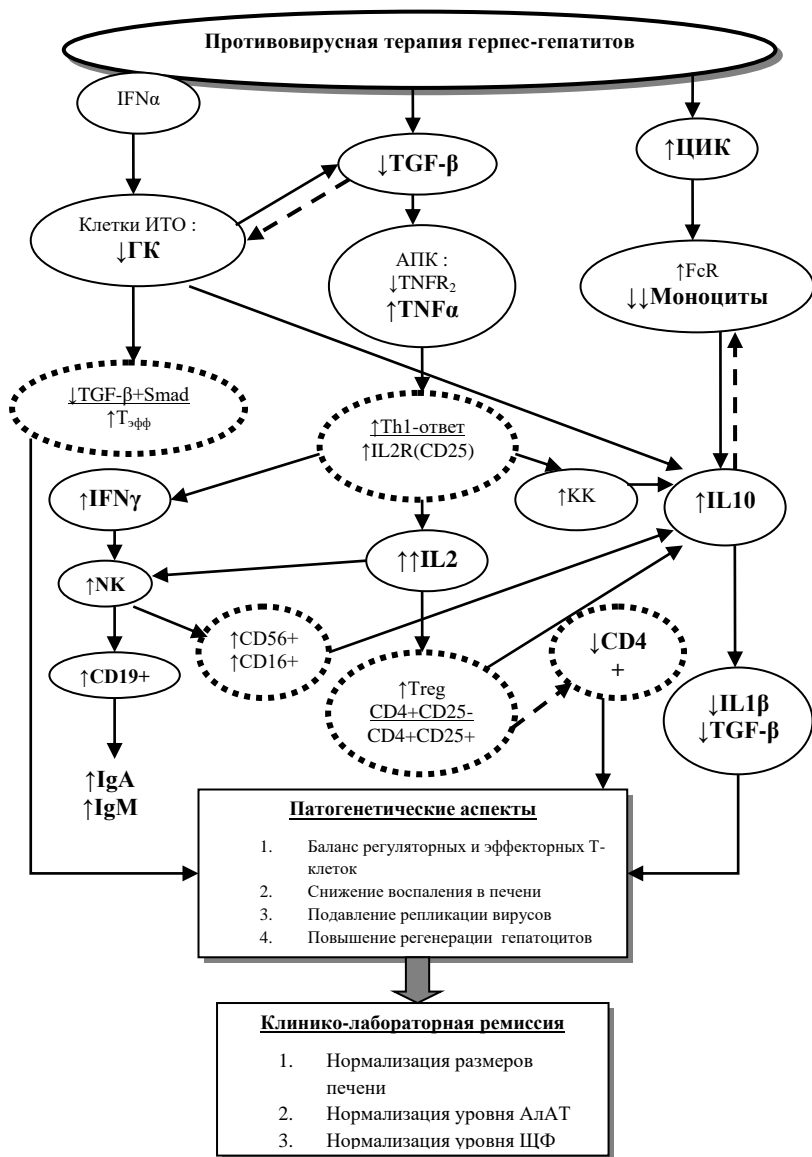


Рис. 111. Патогенетическая модель иммунопосредованного ответа противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов (жирным шрифтом обозначены исследованные параметры; пунктирной линией — эффекторные и регуляторные клетки, а также возможные пути влияния)

Интерферон- γ может стимулировать цитотоксическую активность НК-клеток, вызывая В-лимфоцитоз и продукцию иммуноглобулинов, что регистрируется в нашем исследовании, а интерферон- α способствует регенерации гепатоцитов, подавляя активность фиброгенеза в печени [126, 170, 252]. В нашем исследовании также на фоне лечения по протоколу «В» и «АВ» наблюдается достоверное снижение концентрации гиалуроновой кислоты и TGF- β_1 . По-видимому, длительное применение экзогенного IFN α оказывает антифибротический эффект [93, 155].

Известно, что ослабление сигнального пути TGF- β -Smad улучшает противовирусную функцию Т-эффекторов при хронической инфекции [192]. Совместное действие TGF- β и IL10 обеспечивает контролируемый воспалительный ответ, способный специфично поражать патогены, не вызывая чрезмерной иммунопатологии собственных тканей [266]. В функционировании CD8+NKT-клеток участвуют IFN γ и IL10 [252]. Популяции Т-клеток могут экспрессировать проапоптотическую молекулу Vim, обеспечивая апоптоз гепатоцитов и клиренс вирусов в паренхиме печени. Субпопуляция Treg-клеток имеет корецепторы CD16+ в клетках печени, селезенки, костном мозге, экспрессирует FasL-лиганды, участвуя в Fas-опосредованном апоптозе [37].

Таким образом, в патогенезе поражений печени при герпесвирусных инфекциях играет роль комплекс эффекторных механизмов защиты с инициацией процессов индукции и ингибирования апоптоза. Мы позиционируем принцип эффективного управления воспалением. Предложенный нами протокол лечения герпесвирусных гепатитов у детей грудного возраста позволяет получить клинико-лабораторную ремиссию через подавление репликации вирусов и коррекцию механизмов иммунного ответа. Иммунорегуляторные сигналы могут менять силу противовирусной активности и предотвращать чрезмерное повреждение клеток печени, а обратимость процессов фиброгенеза позволяет оптимистично смотреть на возможности терапевтической коррекции. Позитивное взаимодействие и баланс сил на фоне этиотропной и патогенетической терапии, активация регуляторов иммунного ответа приводят к благоприятному исходу течения гепатитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование патологии гепатобилиарной системы у младенцев является очевидным фактом в эпоху экологических катастроф и обусловлено активизацией возбудителей оппортунистических инфекций. В структуре заболеваемости новорождённых перинатальные инфекции занимают второе место после асфиксии-типоксии в родах и по данным отечественных исследователей обуславливают до 45% потерь. Течение врождённой инфекции может быть как манифестным острым, так и латентным прогрессивно-хроническим. Вероятность возникновения клинической ситуации становится высокой в том случае, если у новорождённого ребёнка желтуха длится более трёх недель и протекает по сценарию неонатального холестаза либо неонатального гепатита.

Функциональная незрелость гепатоцитов у новорожденного ребёнка обуславливает нестабильность его билирубинового обмена на определенный период времени, обозначенного педиатрами периодом физиологической желтухи. Однако высокая частота выявления гипербилирубинемий больше отведенного времени, преходящий характер желтухи в одних случаях и затяжной - в других, возможное сочетание её с тяжелыми поражениями ЦНС, разнообразные варианты течения и исходов заболевания, всё это в совокупности делает необходимым проведение тщательной расшифровки патологических состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией.

Желтуха может быть клиническим маркёром врождённого гепатита, билиарной атрезии, генетически-детерминированных заболеваний. Поражения гепатобилиарной системы у новорождённых и детей первого года жизни часто инициируются инфекционными факторами риска. Актуальность изучаемой проблемы обусловлена высокой частотой распространения врождённых инфекций, затратными технологиями, направленными на поиск этиологически значимых факторов риска, лечение и социальную адаптацию детей, получивших инвалидность в результате перинатального инфицирования. Полноценная программа обследования, проведённая в предельно короткие сроки до 6-8 недель жизни младенца, позволяет обнаружить маркёры активной репликации TORCH-ассоциированных инфекций и врождённых гепатитов В, С на раннем этапе прогрессирования болезни, помогает достоверно чаще верифицировать причину пролонгированной желтухи у новорождённых и детей первого года жизни. Правильно выбранная диагностическая тактика даёт шанс предложить оптимальный вариант персонифицированного протокола лечения и прогнозировать благоприятный исход заболевания.

Резюмируя вышеизложенные факты и результаты собственных клинических исследований, мы констатируем возможность реализации риска перинатального инфицирования в виде дебюта гепатитов у детей первого года жизни. На основании математического анализа информативных

анамнестических и клинико-лабораторных признаков, нами была предложена программа отбора детей с перинатальным контактом в группы диспансерного наблюдения. Прогностическими маркерами являются: у женщины во время беременности — угроза прерывания, эпизоды острого респираторного заболевания, хроническая фетоплацентарная недостаточность, продолжительный безводный период, у новорожденного ребенка - затяжная желтуха, увеличение размеров печени и селезенки, гипербилирубинемия, гиперферментемия, повышение индекса APRI, обнаружение антител класса IgG к вирусам простого герпеса и/или цитомегалии, увеличение размеров тимуса, наличие признаков перинатального поражения ЦНС и синдром вегето-висцеральных дисфункций. Эффективность прогноза составляет 96,7%.

В отличие от ранее выполненных работ, по результатам морфометрического исследования и ИГХ-анализа материалов гепатобиопсии, нами разработаны клинико-морфологические модели формирования гепатитов, прослеживается специфичность проявления заболевания при вирусных и герпесвирусных гепатитах, особенность течения гепатитов при микоплазмозе. По материалам ИГХ-исследования с высокой степенью достоверности обнаруживаются антигены возбудителей TORCH-инфекций, а при герпесвирусных гепатитах выявляется повышенная экспрессия белков апоптоза p53 и bcl-2 по сравнению с вирусными и криптогенными гепатитами.

Большую диагностическую значимость приобретает вычисление индекса APRI у пациентов при невозможности выполнения инвазивной процедуры или в случае отказа родителей от проведения диагностической пункционной биопсии печени. Нами впервые предлагается использование индекса APRI в клинической практике педиатра для прогнозирования тяжести структурных повреждений паренхимы печени с риском трансформации гепатитов в цирроз печени и мониторингирования результатов лечения у детей грудного возраста. Индекс APRI следует применять в клинической практике педиатра в качестве суррогатного маркера для определения более тяжелого варианта течения гепатитов: у здоровых детей он принимает значение 0,3 (95%ДИ:0,2-0,3), при вирусных гепатитах — 0,5 (0,4-0,6), герпесгепатитах — 2,2 (1,4-3,0), криптогенном гепатите — 1,1 (0,7-1,5), микоплазмозе — 0,4 (0,2-0,6) единиц. При гепатитах на фоне ЭБВИ индекс APRI достигает уровня 2,0 (95%ДИ:1,6-2,5) в сравнении с герпесвирусными гепатитами другой этиологии. При микст-гепатитах С и герпесвирусной инфекции уровень индекса APRI достоверно повышается до 1,2 (95%ДИ:0,8-1,6) единиц в сравнении с моногепатитом С — 0,7 (0,5-0,8). Высокая информативность показателя в совокупности с простотой и доступностью выполнения исследования позволяет рекомендовать индекс APRI для контроля эффективности лечения.

В наших наблюдениях под влиянием длительной комбинированной терапии гепатитов создаются оптимальные предпосылки для подавления репликации возбудителей, устраняются проявления воспаления и холестаза. Объективно врач-педиатр фиксирует у своих пациентов достижение клинико-

лабораторной ремиссии: происходит клиническое выздоровление, а возбудители TORCH-инфекций переходят в латентную стадию персистирования. В протоколах этиотропной терапии следует придерживаться принципов раннего назначения лечения, длительного проведения противовирусной либо антибактериальной терапии, а не только до нормализации клинико-лабораторных показателей, лечение должно быть патогенетически обоснованным, в частности, назначается УДХК и интерферон- α , а при сохранении у пациентов гиперферментемии более 6-8 недель на фоне этиотропного лечения следует возобновить поиск наследственных факторов риска. В настоящей работе также предложена патогенетическая модель иммунопосредованного ответа при проведении противовирусной терапии герпесвирусных гепатитов у детей первого года жизни.

Учитывая тот факт, что вирусы гепатитов В и С, возбудители герпесвирусных инфекций и микоплазма, однажды попав в организм человека, склонны к продолжительной персистенции, врач-педиатр может перевести активный гепатит у детей раннего возраста в состояние клинико-лабораторной ремиссии, подавить репликацию возбудителя, остановить прогрессирование болезни и продолжить мониторинг клинико-лабораторных показателей, данных инструментального обследования, маркёров репликации возбудителя. Такие последовательные шаги помогают успешно контролировать динамику заболевания у младенцев в амбулаторно-поликлинических условиях, не пропустить рецидив либо суперинфицирование гепатита, прогнозировать благоприятный исход. После завершения лечения и достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии, детей следует иммунизировать по индивидуальной программе. Перед вакцинацией необходимо провести контроль уровня трансаминаз, показателей крови и мочи.

В процессе научного поиска нами были выработаны практические навыки обслуживания детей с заболеваниями гепатобилиарной системы в амбулаторно-поликлинических условиях, тактика взаимодействия врача-консультанта с родителями, опекунами, участковыми педиатрами, предложен алгоритм диагностики, лечения и прогнозирования течения гепатитов у детей раннего возраста при реализации риска перинатального инфицирования. Полученные семь патентов на изобретения подтверждают актуальность, новизну и практическую значимость выполненного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, С. М. Генетическое тестирование при наследственных заболеваниях печени / С. М. Абдуллаев // Клиническая гепатология. — 2007. — Т. 3, № 1. — С. 42-46.
2. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа / М. Ю. Калугина, Н. В. Каржас, Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 60-63.
3. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14-24.
4. Алакаева, И. Б. Гематологические изменения у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными инфекциями / И. Б. Алакаева, Н. В. Непокульчицкая // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 38-42.
5. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций / М. В. Павлова, Н. Е. Федорова, З. С. Гаджиева [и др.] // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 55-62.
6. Балабанов, А. С. Представление результатов статистического анализа в медицинских публикациях / А. С. Балабанов, Н. А. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 5-12.
7. Баликин, В. Ф. Влияние интерферонотерапии на показатели вирусной нагрузки и иммунного статуса при хронических гепатитах В и С у детей / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 17-23.
8. Баликин, В. Ф. Клинико-патогенетическое значение показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки при хронических гепатитах В и С у детей / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 11-14.
9. Барычева, Л. Ю. Особенности иммунной адаптации у детей раннего возраста с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л. Ю. Барычева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 3. — С. 48-54.
10. Божбанбаева, Н. С. Клинико-лабораторная характеристика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей / Н. С. Божбанбаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 107-113.
11. Бочарова, И. И. Клинико-иммунологические варианты патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с урогенитальной инфекцией (диагностика, прогнозирование, технология ведения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 ; 14.00.36 / Бочарова Ирина Ивановна. — Москва, 2008. — 38 с.
12. Буеверов, А. О. Апоптоз гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови при хронических гепатитах В и С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.47 / Буеверов Алексей Олегович. — Москва, 2009. — 46 с.
13. Буеверов, А. О. Некоторые аспекты изучения апоптоза при хронических вирусных гепатитах / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. -№ 2. — С. 11-17.

14. Вартанян, Р. В. Терапевтическая эффективность специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения при цитомегаловирусной инфекции у детей / Р. В. Вартанян // Детские инфекции. — 2010. — № 1. — С. 40-44.
15. Возможности применения сывороточных маркеров фиброзирования печени в педиатрической практике / А. Н. Сурков, А. С. Потапов, И. Е. Смирнов [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 3. — С. 34-38.
16. Возрастная динамика клинико-лабораторных проявлений билиарной атрезии у детей / А. В. Дегтярева, Н. В. Куликова, А. Ю. Разумовский [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 2. — С. 17-23.
17. Волынец, Г. В. Хронический герпес-вирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения / Г. В. Волынец, А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 4. — С. 24-29.
18. Гепатит у грудного ребенка с внутриутробной хламидийной инфекцией / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева, О. В. Костюченко [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 5. — С. 103-105.
19. Герпесвирусные гепатиты у детей / В. Ф. Учайкин, А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136-142.
20. Гордеева, А. В. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция / А. В. Гордеева, Ю. А. Лабас, Р. А. Звягильская // Биохимия. — 2004. — Т. 69, вып. 10. — С. 1301-1313.
21. Горелова, И. С. Иммунные механизмы фиброзных изменений в печени при хроническом гепатите С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Горелова Ирина Сергеевна. — Владивосток, 2014. — 23 с.
22. Горячева, Л. Г. Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста / Врач. — 2006. — № 8. — С. 32-35.
23. Дегтярева, А. В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Дегтярева Анна Владимировна. — Москва, 2008. — 43 с.
24. Детская гепатология / под ред. Б. С. Каганова. — Москва : Династия, 2009. — 576 с.
25. Джанг, Б. Референсные интервалы лабораторных исследований в педиатрии: проект КАЛИПЕР / Б. Джанг, Х. Адели // Вопросы диагностики и педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 3. — С. 6-13.
26. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста / Т. В. Половцева, Н. В. Каражас, М. Ю. Калугина [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 51-53.
27. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе беременная — плод — ребенок первого года жизни / В. В. Васильев, Н. В. Скрипченко, Е. С. Романова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 2. — С. 92-98.
28. Дмитриева, Е. В. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний печени различной этиологии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Дмитриева Елена Владиславовна. — Москва, 2003. — 20 с.

29. Дмитриева, Т. Г. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика типичных форм вирусного гепатита С и В у детей / Т. Г. Дмитриева, Н. В. Саввина // Доктор.Ру. — 2010. — № 1. — С. 38-40.
30. Долгих, Т. И. Особенности течения герпесвирусных инфекций у детей / Т. И. Долгих, Е. Ю. Минакова // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 56-58.
31. Достижения и перспективы развития гепатологии раннего детского возраста / А. В. Дегтярева, Е. В. Чеклецова, А. И. Чубарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 4-1. — С. 13-19.
32. Ершов, Ф. И. Антивирусные препараты в практике педиатра. Справочник практикующего врача / Ф. И. Ершов, М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 340 с.
33. Ершова, О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С. Активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 / Ершова Ольга Николаевна. — Москва, 2006. — 39 с.
34. Ефимов, А. А. О роли липофусцина в инволютивных и патологических процессах / А. А. Ефимов, Г. Н. Маслякова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 111-115.
35. Железникова, Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 6-13.
36. Желудкова, О. Г. Современные аспекты хронического гепатита С у детей / О. Г. Желудкова // Клиническая фармакология и терапия. — 2011. — № 3. — С. 14-21. — (приложение к журналу «Гепатологический форум»).
37. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский, С. В. Оковитый и др. — Москва : Эксмо, 2008. — 496 с.
38. Зима, А. П. Система цитокинов и их рецепторов при хронических вирусных инфекциях: молекулярные механизмы дизрегуляции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 ; 03.00.25 / Зима Анастасия Павловна. — Томск, 2008. — 43 с.
39. Иванова, Ю. Н. Цитомегаловирусный гепатит у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Иванова Юлия Николаевна. — Москва, 2010. — 20 с.
40. Ивашкин, В. Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2009. — № 2. — С. 8-13.
41. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии / Н. А. Каплина, Е. А. Жукова, С. В. Романова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 130-134.
42. Интерлейкин 1 β -зависимый механизм развития неспецифического реактивного гепатита при стрессе / О. Б. Цейликман, В. Э. Цейликман, А. И. Сеницкий [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 24-26.
43. Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1056 с.

44. Исаков, В. А. Маркеры эффективности терапии хронического вирусного гепатита В: вчера, сегодня, завтра / В. А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2009. — Т. 2, № 5. — С. 335-338.
45. Использование молекулярно-генетических технологий, основанных на полимеразной цепной реакции, в диагностике инфекционных заболеваний у новорожденных / Н. Н. Володин, Л. А. Дегтярева, Л. И. Кафарская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — Т. 5, № 4. — С. 39-46.
46. Кадиева, Ф. Г. Клинико-иммунологические особенности новорожденных с задержкой внутриутробного развития от матерей, инфицированных вирусами группы герпес : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Кадиева Фатима Гусейновна. — Астрахань, 2007. — 23 с.
47. Каплина, Н. А. Клинико-патогенетическое значение иммунных изменений при хроническом вирусном гепатите В и С у детей и вопросы терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Каплина Наталья Анатольевна. — Нижний Новгород, 2008. — 26 с.
48. Карев, В. Е. Сравнительная характеристика клинического течения, повреждения и регенерации печени при хронической HBV— и HCV-инфекции / В. Е. Карев, Ю. В. Лобзин, В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 91-98.
49. Карнаухова, Н. А. Особенности клинического течения и морфологических изменений при хроническом гепатите С у детей, инфицированных в раннем возрасте : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Карнаухова Наталья Александровна. — Москва, 2013. — 32 с.
50. Кешишян, Е. С. Алгоритм ведения затяжной желтухи у детей первых месяцев жизни / Е. С. Кешишян // Доктор.Ру. — 2010. — № 1. — С. 34-37.
51. Кирилочев, О. К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных / О. К. Кирилочев // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 57-61.
52. Кирсанова, Т. А. Интерлейкины как один из возможных маркеров ранней диагностики вирусного гепатита С у детей первого года жизни / Т. А. Кирсанова // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 25-29.
53. Кистенева, Л. Б. Клинико-лабораторные особенности цитомегаловирусной и НС-вирусной инфекции у беременных и новорожденных. Разработка системы лечебно-профилактических мер : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 / Кистенева Лидия Борисовна. — Москва, 2010. — 43 с.
54. Клеточная чувствительность лейкоцитов крови *in vitro* к интерферону — $\alpha 2$ в динамике Эпштейна — Барр вирусной инфекции у детей / М. Б. Дрыганова, Г. П. Мартынова, Л. М. Куртасова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 32-36.
55. Клинико-патогенетические аспекты апоптоза у больных хроническими вирусными инфекциями высокого онкогенного риска / А. А. Шевченко, М. Р. Иванова, З. Ф. Хараева [и др.] // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 13-18.
56. Ковалев, О. Б. Патогенетическое обоснование и результаты противовирусной терапии при хроническом гепатите С у детей : автореф.

- дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Ковалев Олег Борисович. — Москва, 2005. — 46 с.
57. Ковалева, Т. А. Состояние иммунного статуса и его взаимосвязь с вирусной нагрузкой у женщин с ХГС в третьем триместре беременности / Т. А. Ковалева, К. И. Чуйкова // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 7-12.
58. Ковальчук, Л. В. Врожденные компоненты иммунитета: TOLL-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, А. С. Варивода // Журнал Микробиологии. — 2005. — № 4. — С. 96-104.
59. Козлова, А. В. Цитомегаловирусная инфекция и трансплантация печени / А. В. Козлова, В. Е. Сюткин, А. В. Чжао // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 46-51.
60. Козырева, Н. В. Наследственный гемохроматоз / Н. В. Козырева, Л. М. Казакова // Педиатрия. — 2006. — № 6. — С. 98-101.
61. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В. Г. Давыдов, С. В. Бойчук, Р. Ш. Шайморданов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — № 1. — С. 25-31.
62. Комарова, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг // Санкт-Петербург : СОТИС. -1999. — 245 с.
63. Комбинированное применение интерферона альфа-2b, антиоксидантов и специфических противовирусных химиопрепаратов защищает от летальной герпесвирусной инфекции / Р. Р. Климова, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 113-121.
64. Коноплева, О. В. Клинико-эпидемиологическое обоснование совершенствования тактики иммунизации против гепатита В детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 / Коноплева Ольга Валентиновна. — Пермь, 2007. — 25 с.
65. Котович, М. М. Роль этиотропной и патогенетической терапии в клинической и морфологической эволюции хронических гепатитов у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Котович Марина Михайловна. — Москва, 2003. — 37 с.
66. Кравченко, Л. В. Оптимизация терапии герпетической инфекции 1-го и 2-го типов у грудных детей / Л. В. Кравченко // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 1. — С. 57-62.
67. Кравченко, Л. В. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией / Л. В. Кравченко, А. А. Афонин // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 39-43.
68. Куца, Е. Г. Нейропсихологический мониторинг здоровья и реабилитация детей с герпесвирусными инфекциями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 ; 14.00.09 / Куца Елена Георгиевна. — Екатеринбург, 2006. — 30 с.
69. Левкович, А. Ю. Клинико-иммунологические особенности врожденной генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у

- детей первых трех месяцев жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 ; 14.03.09 / Левкович Александр Юрьевич. — Ростов-на-Дону, 2013. — 25 с.
70. Леонова, Г. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Леонова Гульнара Фоатовна. — Санкт-Петербург, 2014. — 17 с.
71. Лечение хронических герпесвирусных гепатитов / А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов, И. Б. Брюсова [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 31-34.
72. Лобзин, Ю. В. Иммуногенетические механизмы персистенции вируса гепатита С при передаче от матери к ребенку (обзор зарубежной литературы) / Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, А. А. Луцкий // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 16-29.
73. Лобзин, Ю. В. Инфекционные заболевания человека: некоторые нерешенные вопросы терминологии, диагностики и патоморфологии / Ю. В. Лобзин, В. А. Цинзерлинг // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 3-9.
74. Лобзин, Ю. В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 5-14.
75. Мазанкова, Л. Н. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последипломного образования врачей / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 1. — С. 4-8.
76. Малахова, Ж. Л. Клинико-патогенетические основы фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Малахова Жанна Леонидовна. — Екатеринбург, 2012. — 49 с.
77. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинико-неврологические проявления у детей и подростков / Ю. И. Вайншенкер, О. В. Калинина, И. В. Нуралова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 44-49.
78. Манских, В. Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В. Н. Манских // Бюллетень сибирской медицины. — 2004. — № 1. — С. 63-70.
79. Манских, В. Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение / В. Н. Манских // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 11. — С. 909-915.
80. Матанина, Н. В. Урсодезоксихолевая кислота и ее применение при вирусных гепатитах у взрослых и детей / Н. В. Матанина, А. Р. Рейзис // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 6. — С. 11-15.
81. Менгини, Д. Одномоментная пункционная биопсия печени / Д. Менгини // Клиническая гепатология. — 2007. — Т. 3, № 1. — С. 8-11.
82. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С / С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, Ю. О. Шульпекова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 2. — С. 55-60.

83. Механизмы формирования фиброза при хронических заболеваниях печени у детей / С. В. Романова, Е. А. Жукова, Т. А. Видманова [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 4. — С. 32-37.
84. Микоплазменная инфекция как междисциплинарная проблема / В. М. Делягин, Б. М. Блохин, М. А. Мельникова [и др.] // Лечебное дело. — 2006. — № 4. — С. 3-10.
85. Микоплазмы: молекулярная и клеточная биология, взаимодействие с иммунной системой млекопитающих, патогенность, диагностика / С. Н. Борхсениус, О. А. Чернова, В. М. Чернов, М. С. Вонский. — Москва : Наука, 2002. — 313 с.
86. Мицура, В. М. Оценка выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, роль непрямых маркеров фиброза / В. М. Мицура // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2011. — № 2. — С. 87-91.
87. Морфологическая диагностика атрезии внепеченочных желчных протоков / А. В. Дегтярева, Е. Л. Туманова, А. Ю. Разумовский [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — № 5. — С. 54-61.
88. Московская, И. А. HBV-инфекция у детей раннего возраста / И. А. Московская // Педиатрия. — 2003. — № 3. — С. 19-23.
89. Мухина, Ю. Г. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1 / Ю. Г. Мухина, А. В. Дегтярева // Доктор.Ру. — 2010. — № 1. — С. 22-27.
90. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. ; под ред. В. П. Леонова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 168 с.
91. Нагоев, Б. С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б. С. Нагоев, З. А. Камбачокова // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, № 1. — С. 19-22.
92. Недостаточность α 1-антитрипсина у детей с патологией печени / Н. В. Журкова, О. Б. Кондакова, Т. В. Строкова [и др.] // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 138-141.
93. Неинвазивный мониторинг фиброзирования печени и обоснование антифибротической терапии при хронических вирусных гепатитах у детей : методические рекомендации / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, В. В. Малиновская [и др.] // Москва, 2008. — 24 с.
94. Некрасова, Т. П. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспаления и выраженности фиброза при хронических заболеваниях печени / Т. П. Некрасова // Клиническая гепатология. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 42-45.
95. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 848 с.
96. Никольский, М. А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста / М. А. Никольский // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 4. — С. 52-55.
97. Новиков, П. В. Редкие (орфанные) наследственные и врожденные болезни у детей: проблемы и задачи на современном этапе / П. В. Новиков // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т. 6, № 1. — С. 34-44.

98. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей / Ю. В. Лобзин, Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 6-13.
99. Орехова, Е. Е. Клиническое и патогенетическое значение вирусной нагрузки, нарушений иммунного и гормонального статуса и их коррекция при хронических вирусных гепатитах С и В у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Орехова Елена Евгеньевна. — Иваново, 2013. — 25 с.
100. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии / Н. А. Ефремова, Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 73-77.
101. Особенности гуморального и клеточного иммунитета у новорожденных с герпесвирусной инфекцией / Л. В. Кравченко, А. А. Афонин, М. А. Левкович [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 26-30.
102. Островская, О. В. Внутритробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 ; 03.00.06 / Островская Ольга Васильевна. — Хабаровск, 2009. — 47 с.
103. Отдаленные результаты терапии интерфероном-альфа при хроническом гепатите С у детей / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, Г. В. Чаплыгина [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 9-14.
104. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро— и активтеста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушников, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43-52.
105. Павлов, Ч. С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Павлов Чавдар Савов. — Москва, 2009. — 45 с.
106. Парвовирусная (В19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В. В. Васильев, Е. А. Маурина, С. В. Сидоренко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 26-33.
107. Патогенетическая роль звездчатых клеток Ито и клеточных коопераций в формировании фиброза при хроническом гепатите С / С. П. Лукашик, В. М. Цыркунов, В. П. Андреев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 7-12.
108. Перинатальный гепатит В и С — проблемы диагностики, лечения и профилактики / И. А. Московская, З. С. Карпова, В. А. Наумова [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 16. — С. 909-914.
109. Перинатальный гепатит С: комплексная оценка факторов риска / Л. Б. Кистенева, С. Г. Чешик, Е. И. Самохвалов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 2. — С. 58-64.
110. Писарев, А. Г. Ультразвуковая оценка степени фиброзирования ткани печени при хронических вирусных гепатитах у детей / А. Г. Писарев // Педиатрия. Специальный выпуск : инфекционные болезни у детей. — 2001. — С. 48-53.
111. Погодина, О. В. Клинико-иммунологическая характеристика хронических гепатитов В и С и оценка эффективности их лечения у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 ; 14.00.09 / Погодина Ольга Владимировна. — Челябинск, 2007. — 22 с.

112. Полякова, С. И. Наследственный гемохроматоз у детей / С. И. Полякова, А. С. Потапов, О. А. Полякова // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 118-121.
113. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, З. А. Кусова [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 4. — С. 106-115.
114. Потапов, А. С. Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей / А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская, Г. В. Волынец // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 101-105.
115. Продукция цитокинов при хронических вирусных гепатитах у детей раннего возраста / Г. Ф. Железникова, Л. Г. Горячева, Н. В. Шилова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 15-21.
116. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва, 2002. — 104 с.
117. Пучков, Ю. Б. Морфофункциональная характеристика печени при хронических вирусных гепатитах В и С у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Пучков Юрий Борисович. — Владивосток, 2005. — 22 с.
118. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний : руководство для практикующих врачей. Том 15, книга 2 / под общей ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володиной, Г. А. Самсыгиной. — Москва : Литтерра, 2007. — 1088 с.
119. Роль герпесвирусных инфекций в генезе хронического вирусного гепатита С при перинатальном инфицировании / А. Е. Лаврова, Л. Н. Варначева, Е. И. Шабунина [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 65-69.
120. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в патогенезе рака молочной железы / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 63-70.
121. Романенко, В. В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской Федерации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Романенко Виктор Васильевич. — Екатеринбург, 2012. — 57 с.
122. Романенко, В. В. Оценка эпидемиологической эффективности массовой вакцинации против гепатита В населения Свердловской области / В. В. Романенко, В. В. Патлусова, А. И. Юровских // Уральский медицинский журнал. — Екатеринбург, 2008. — № 8. — С. 154-157.
123. Романова, Е. Б. Клинико-иммунологические и иммуногенетические аспекты фиброгенеза печени при хроническом гепатите С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Романова Елена Борисовна. — Москва, 2008. — 39 с.
124. Русанова, Н. Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни / Н. Н. Русанова, С. Н. Теплова, С. А. Коченгина // Санкт-Петербург : Лань, 2004. — 136 с.
125. Самодова, О. В. Клинико-лабораторная характеристика и исходы внутриутробных инфекций : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Самодова Ольга Викторовна. — Москва, 2006. — 46 с.

126. Северов, М. В. Обратим ли цирроз печени? / М. В. Северов // Клиническая гепатология. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 3-9.
127. Семина, С. В. Диагностика HCV инфекции у детей от женщин с циркуляцией анти-HCV : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Семина Светлана Вениаминовна. — Москва, 2004. — 19 с.
128. Серологическая диагностика вирусного гепатита С у детей при перинатальной передаче инфекции / Н. Е. Сенягина, В. В. Краснов, А. Е. Лаврова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 6. — С. 89-91.
129. Синдром Алажилля в клинической практике / Л. Г. Горячева, И. В. Шилова, Н. В. Рогозина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 72-76.
130. Синева, Т. Д. Применение суппозиторий в педиатрической практике / Т. Д. Синева, М. С. Юдина // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т. 6, № 1. — С. 78-82.
131. Соболева, Н. Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей / Н. Г. Соболева, Т. И. Шаповалова, И. Г. Осипова // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 100-103.
132. Современные принципы диагностики и лечения перинатальных герпесвирусных инфекций / В. В. Иванова М. В. Иванова, А. С. Левина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 1. — С. 10-18.
133. Соколова, Т. М. Обзор РНК-интерференция и система интерферона / Т. М. Соколова, Ф. И. Ершов // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 11-20.
134. Соснина, А. В. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований / А. В. Соснина, Н. В. Великая, А. И. Аутеншлюс. — Новосибирск : Вектор-Бест, 2013. — 80 с.
135. Спорные вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций / И. Г. Техова, М. Г. Дарьина, К. Н. Мовчан [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 69-72.
136. Сторожаков, Г. И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г. И. Сторожаков, А. Н. Ивкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 2. — С. 3-10.
137. Строкова, Т. В. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Строкова Татьяна Викторовна. — Москва, 2006. — 45 с.
138. Сулова, М. А. Особенности клинических проявлений у новорожденных и состояние специфического гуморального иммунитета в диаде «мать-новорожденный» при цитомегаловирусной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Сулова Марина Александровна. — Нижний Новгород, 2012. — 25 с.
139. Толстопятова, М. А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М. А.

- Толстомятова, Г. А. Буслаева, И. Г. Козлов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 5. — С. 115-119.
140. Топорищев, Ю. А. Клинико-иммунологическое состояние здоровья детей, рожденных от матерей с маркерами вирусного гепатита С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Топорищев Юрий Андреевич. — Екатеринбург, 2004. — 29 с.
141. Трансплантация печени у детей: состояние проблемы / А. А. Баранов, С. В. Готье, Б. С. Каганов [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 1. — С. 39-45.
142. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / под ред. И. В. Дворяковского, Б. С. Каганова. — Москва : Династия, 2008. — 96 с.
143. Ускова, Н. Г. Лапароскопические операции при пороках развития желчевыводящих путей у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19 ; 14.01.08 / Ускова Наталья Геннадьевна. — Москва, 2014. — 20 с.
144. Учайкин, В. Ф. Лечение острых и хронических вирусных гепатитов у детей по программе протокола / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, О. Б. Ковалев // Педиатрия. Специальный выпуск : инфекционные болезни у детей. — 2001. — С. 54-57.
145. Федяева, А. С. Состояние специфического гуморального иммунитета к герпетическим инфекциям и показатели здоровья детей на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Федяева Анна Сергеевна. — Нижний Новгород, 2014. — 24 с.
146. Фено-генотипические особенности доношенных новорожденных с затянувшимися конъюгационными желтухами в зависимости от пола ребенка / О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина, И. Н. Разумовская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2013. — № 6. — С. 29-34.
147. Филимонов, П. Н. Патоморфология хронических сочетанных вирусных гепатитов у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Филимонов Павел Николаевич. — Новосибирск, 2005. — 37 с.
148. Филин, А. В. Родственная пересадка в хирургическом лечении заболеваний печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 ; 14.00.41 / Филин Андрей Валерьевич. — Москва, 2008. — 44 с.
149. Хмилевская, С. А. Особенности функционального состояния печени при различных вариантах Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 30-35.
150. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения / Э. Н. Симованьян, Л. П. Сизякина, А. М. Сарычев [и др.] // Доктор.Ру. — 2006. — № 2. — С. 37-44.
151. Царегородцев, А. Д. Современные особенности инфекционных заболеваний у детей / А. Д. Царегородцев, В. А. Анохин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 5. — С. 4-11.
152. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : руководство для врачей / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. — Санкт-Петербург : Элби СПб, 2002. — 352 с.

153. Цинзерлинг, В. А. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста / В. А. Цинзерлинг, Ю. В. Лобзин, В. Е. Карев // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 23-28.
154. Цинзерлинг, В. А. Внутритрубные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 13-18.
155. Чуелов, С. Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Чуелов Сергей Борисович. — Москва, 2009. — 38 с.
156. Шабалов, Н. П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека / Н. П. Шабалов // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 26-31.
157. Шалина, Т. В. Медико-социальный мониторинг здоровья детей, рожденных в семьях с цитомегаловирусной инфекцией и эффективность применения витаминно-минеральных комплексов в коррекции дефицита железа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шалина Татьяна Владимировна. — Екатеринбург, 2005. — 30 с.
158. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практическое руководство, пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — Москва : ГЭОТАР-МЕДИА, 2002. — 864 с.
159. Экспрессия BCL-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом C / К. Л. Райхельсон, В. Е. Карев, Н. В. Марченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 14-19.
160. Эластография печени в детской практике / Л. Г. Горячева, М. Я. Котив, Н. А. Ефремова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2/3. — С. 64-68.
161. Элбакидзе, Г. М. Внутриорганные и внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты / Г. М. Элбакидзе, А. Г. Меденцев // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 2. — С. 50-55.
162. Эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей в Ставропольском крае / Н. А. Яценко, С. М. Безроднова, А. В. Байда [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 24-26.
163. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом C / Г. П. Мартынова, И. А. Соловьева, Т. А. Жуковская [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 37-42.
164. Яковлев, С. В. Современная антимикробная терапия в таблицах и схемах / С. В. Яковлев, В. П. Яковлев // Вестник практического врача. — 2012. — Т. 1, № 2. — С. 46-50.
165. Якушенко, С. М. Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Якушенко Сергей Михайлович. — Москва, 2005. — 25 с.
166. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia / P. Roy, U. Chatterjee, M. Ganduli [et al.] // Indian. J. Pathol. Microbiol. — 2010. — Vol. 53, Iss. 1. — P. 101-105.

167. A human cytomegalovirus gO-null mutant fails to incorporate gH/gL into the virion envelope and is unable to enter fibroblasts and epithelial and endothelial cells / P. T. Wille, A. J. Knoche, J. A. Nelson [et al.] // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, Iss. 5. — P. 2585-2596.
168. A perinatal cytomegalovirus infection in immunocompetent patient with chorioretinitis / S. Kanik-Yukse, B. Gulhan, H. Tezer [et al.] // *J. Trop. Pediatr.* — 2014. — Vol. 60, Iss. 5. — P. 401-403.
169. A review of the one-year incidence of resistance to lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B / H.-W. Hann, L. V. Gregory, J. S. Dixon [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 440-456.
170. Adeno-associated virus vector-mediated production of hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis in mice / K. Suzumura, T. Hirano, G. Son [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 80-88.
171. Aktas, S. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis / S. Aktas, G. Dinis, R. Ortac // *Hepatogastroenterology.* — 2003. — Vol. 50, Iss. 54. — P. 1811-1813.
172. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features / N. M. El-Koofy, R. El-Mahdy, M. E. Fahmy [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 21, Iss. 2. — P. 199-206.
173. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin — a study on 48 pediatric patients / T. Lang, M. Mühlbauer, M. Strobel [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 10, Iss. 12. — P. 509-514.
174. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis / T. B. Ozkan, R. Mistik, B. Dikici [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2007. — Iss. 7. — P. 9.
175. Arshad, M. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? / M. Arshad, S. S. El-Kamary, R. Jhaveri // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — Vol. 18, Iss. 4. — P. 229-236.
176. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index as a prospective predictor of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection / H. W. Hann, S. Wan, Y. Lai [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 30, Iss. 1. — P. 131-138.
177. Asratian, A. A. Detection of the markers of hepatitis B and C and herpesvirus infection during pregnancy / A. A. Asratian, E. D. Danilenko, S. M. Kazarian // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2009. — Iss. 5. — P. 22-27.
178. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis / Y. Shibata, N. Kitajima, J. Kawada [et al.] // *Microbiol. Immunol.* — 2005. — Vol. 49, Iss. 8. — P. 771-777.
179. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis / A. Loeza-del-Castillo, F. Paz-Pineda, E. Oviedo-Cardenas [et al.] // *Annals of Hepatology.* — 2008. — Vol. 7, Iss. 4. — P. 350-357.
180. Autocrine regulation of biliary pathology by activated cholangiocytes / K. Jensen, M. Marziani, K. Munshi [et al.] // *J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 302, Iss. 5. — P. 473-483.
181. Balamourougane, P. Evaluation of ultrastructural changes by electron microscopy in neonatal cholestasis / P. Balamourougane, S. Dattagupta, V. Bhatnagar // *Trop. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 30, Iss. 3. — P. 167-170.

182. Balistreri, W. F. Inherited Disorders of Bile Acid Transport or Synthesis / W. F. Balistreri // *Gastroenterology & Hepatology*. — 2007. — Vol. 3, Iss. 5. — P. 343-345.
183. Bekeredjian-Ding, Is. Toll-like receptors — sentries in the B-cell response / Is. Bekeredjian-Ding, G. Jego // *Immunology*. — 2009. — Iss. 128. — P. 311-323.
184. Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell-mediated portal tract inflammation / C. L. Mack, R. M. Tucker, R. J. Sokol [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 56, Iss. 1. — P. 79-87.
185. Biopsy-driven diagnosis in infants with cholestatic jaundice in Iran / E. Talachian, A. Bidari, M. Mehrazma [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, Iss. 4. — P. 1048-1053.
186. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population / M. M. Mussi-Pinhata, A. Y. Yamamoto, R. M. Moura Brito [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49, Iss. 4. — P. 522-528.
187. Bowden, D. S. New developments in HBV molecular diagnostics and quantitative Serology / D. S. Bowden, A. J. Thompson // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 3-11.
188. Brooks, A. S. From gene to disease: arteriohepatic dysplasia or Alagille syndrome / A. S. Brooks, D. Dooijes // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2003. — Vol. 147, Iss. 25. — P. 1213-1215.
189. Carceller-Blanchard, A. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates / A. Carceller-Blanchard, J. Cousineau, E. E. Delvin // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 42, Iss. 3. — P. 143-149.
190. CD56 bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset / A. Poli, T. Michel, M. Theresine [et al.] // *Immunology*. — 2009. — Iss. 126. — P. 458-465.
191. CD56 staining in liver biopsies does not help in differentiating extrahepatic biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis / F. E. Mahjoub, R. H. Khairkhah, M. N. Sani [et al.] // *Diagn. Pathol.* — 2008. — Iss. 3. — P. 10.
192. Cell-Intrinsic Transforming Growth Factor- β Signaling Mediates Virus-Specific CD8+ T Cell Deletion and Viral Persistence In Vivo / R. Tinoco, V. Alcalde, Y. Yang [et al.] // *Immunity*. — 2009. — Iss. 31. — P. 145-157.
193. Characterization of human cytomegalovirus UL145 and UL136 genes in low-passage clinical isolates from infected Chinese infants / B. Wang, J. J. Hu, C. F. Yan [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, Iss. 8. — P. 423-431.
194. Chang, M.-H. Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children / M.-H. Chang // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 28-36.
195. Cheent, K. Natural killer cells: integrating diversity with function / K. Cheent, S. I. Khakoo // *Immunology*. — 2009. — Iss. 126. — P. 449-457.
196. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis / S. S. Glaser, E. Gaudio, T. Miller [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2009. — Iss. 11. — P. 7.
197. Chronic hepatitis B virus infection in children and adolescents in Japan / H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2015. — Vol. 60, Iss. 1. — P. 99-104.
198. Circulating CD4+ CD25+ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection / G. Peng, Sh. Li, W. Wu [et al.] // *Immunology*. — 2007. — Iss. 123. — P. 57-65.

199. Cisneros-Herreros, J. M. Hepatitis due to herpes group viruses / J. M. Cisneros-Herreros, M. Herrero-Romero // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2006. — Vol. 24, Iss. 6. — P. 392-297.
200. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet, M. Cerber, J. H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Iss. 19. — P. 1513.
201. Clinical and radiologic evaluation of cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in infants between 1 and 6 months of age / J. W. Kang, G. N. Kim, S. Y. Kim [et al.] // *Korean J. Hematol.* — 2010. — Vol. 45, Iss. 1. — P. 29-35.
202. Clinical importance of cytomegalovirus antigenemia for intrauterine cytomegalovirus infection / M. Kaneko, H. Sameshima, T. Ikenoue T [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2009. — Vol. 51, Iss. 1. — P. 1-4.
203. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples / T. Goegebuer, B. Van Meensel, K. Beuselinck [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47, Iss. 3. — P. 660-665.
204. Combination therapy of lamivudine and adefovir in Japanese patients with chronic hepatitis B / S. Shakado, H. Watanabe, T. Tanaka [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 361-369.
205. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate / A. Y. Yamamoto, M. M. Mussi-Pinhata, P. Cristina [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20, Iss. 2. — P. 188-192.
206. Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990-2006 / B. N. Bristow, K. A. O'Keefe, S. C. Shafir [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2011. — Vol. 5, Iss. 4. — P. 1140.
207. Congenital extrahepatic biliary atresia as a cause of cholestasis in newborns and infants / A. Liberek, M. Gora-Gebka, W. Bako [et al.] // *Med. Wieku. Rozwoj.* — 2006. — Vol. 10, Iss. 2. — P. 395-406.
208. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia / R. Domiati-Saad, D. B. Dawson, L. R. Margraf [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2000. — Vol. 3, Iss. 4. — P. 367-373.
209. Cytomegalovirus frequency in neonatal intrahepatic cholestasis determined by serology, histology, immunohistochemistry and PCR / M. A. Bellomo-Brandao, P. D. Andrade, S. C. Costa [et al.] // *World. J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, Iss. 27. — P. 3411-3416.
210. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children / H. Tezer, G. Secmeer, A. Kara [et al.] // *The Turkish J. of Pediatrics.* — 2008. — Iss. 50. — P. 228-234.
211. Cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin [et al.] // *J.Obstet. Gynaecol. Can.* — 2010. — Vol. 32, Iss. 4. — P. 348-354.
212. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging / G. Benoist, L. J. Salomon, M. Mohlo [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 32, Iss. 7. — P. 900-905.

213. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA / D. Poncet, A. L. Pauleau, G. Szabadkai [et al.] // *J. Cell Biol.* — 2006. — Vol. 174, Iss. 7. — P. 985-996.
214. Detection of Epstein Barr virus by chromogenic in situ hybridization in cases of extra-hepatic biliary atresia / F. Mahjoub, R. Shahsiah, F. A. Ardalan [et al.] // *Diagn. Pathol.* — 2008. — Iss. 3. — P. 19.
215. Dhumeaux, D. Congenital cystic diseases of the intra and extrahepatic bile ducts / D. Dhumeaux // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2005. — Vol. 29, Iss. 8-9. — P. 878-882.
216. Diagnosis and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women in Cuba as Prognostic Markers of Congenital Infection in Newborns : 2007—2008 / V. Kouri, C. B. Correa, D. Verdasquera [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal.* — 2010. — Vol. 29, Iss. 12. — P. 1105-1110.
217. Diagnostic value of hepatic intercellular adhesion molecule-1 expressin in Egyptian infants with biliary atresia and other forms of neonatal cholestasis / E. M. Ghoneim, M. M. Sira, A. M. Abd Elaziz [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2011. — Vol. 41, Iss. 8. — P. 763-775.
218. Differential decay kinetics of human cytomegalovirus glycoprotein B genotypes following antiviral chemotherapy / V. C. Emery, O. Manuel, A. Asberg [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2012. — Vol. 54, Iss. 1. — P. 56-60.
219. Differential diagnosis of neonatal cholestasis: clinical and laboratory parameters / M. A. Bellomo-Brandao, L. T. Arnaut, A. M. Tommaso [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 86, Iss. 40. — P. 44.
220. Differential effects of tumour necrosis factor- α and interleukin-12 on isopentenyl pyrophosphate-stimulated interferon- γ production by cord blood V α 9 T cells / E. J. C. Alberto, N. Shimajo, M. Aoyagi [et al.] // *Immunology.* — 2008. — Iss. 127. — P. 171-177.
221. Differential regulation of SOCS-1 signalling in B and T lymphocytes by hepatitis C virus core protein / Z. Q. Yao, D. Prayther, Ch. Traube [et al.] // *Immunology.* — 2008. — Iss. 125. — P. 197-207.
222. Drew, W. L. Is combination antiviral therapy for CMV superior to monotherapy? / W. L. Drew // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, Iss. 4. — P. 485-488.
223. Effector role of neonatal hepatic CD8 $^{+}$ lymphocytes in epithelial injury and autoimmunity in experimental biliary atresia / P. Shivakumar, G. Sabla, S. Mohanty [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133, Iss. 1. — P. 268-277.
224. Eligio, P. EBV Chronic Infections / P. Eligio, R. Delia, G. Valeria // *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 2, Iss. 1. — P. 2010-2022.
225. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis / W. H. Park, S. P. Kim, K. K. Park [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 1996. — Vol. 31, Iss. 3. — P. 367-374.
226. Epstein-Barr virus hepatitis associated with icterus -a case report / P. Canovic, O. Gajovic, Z. Todorovic, Z. Mijailovic // *Med. Pregl.* — 2006. — Vol. 59, Iss. 3-4. — P. 179-182.
227. Etiology of DNA virus infections in liver transplant recipients with neonatal hepatitis / R. Yaghoobi, S. Zamani, B. Gramizadeh, M. Rahsaz // *Transplant Proc.* — 2010. — Vol. 42, Iss. 3. — P. 837-838.

228. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays / K. Lagrou, M. Bodeus, M. Van Ranst M, P. Goubau // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47, Iss. 6. — P. 1695-1699.
229. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia / Y. H. Huang, M. H. Chou, Y. Y. Du [et al.] // *Lab. Invest.* — 2007. — Vol. 87, Iss. 1. — P. 66-74.
230. Fellman, V. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period / V. Fellman, H. Kotarsky // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2011. — Vol. 16, Iss. 4. — P. 222-228.
231. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis / R. S. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *JAMA.* — 1985. — Vol. 252. — P. 627.
232. Gallegos-Orozco, J. F. Hepatitis viruses: not always what it seems to be / J. F. Gallegos-Orozco, J. Rakela-Brödner // *Rev. Med. Chil.* — 2010. — Vol. 138, Iss. 10. — P. 1302-1311.
233. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes / A. J. Bradley, I. J. Kovacs, D. Gatherer [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, Iss. 9. — P. 1615-1623.
234. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / V. Moyer, D. K. Freese, P. F. Whittington [et al.] // *J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2004. — Vol. 39, Iss. 2. — P. 115-128.
235. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus / L. Marjoleine, O. den Brouw, R. S. Binda [et al.] // *Immunology.* — 2008. — Iss. 126. — P. 280-289.
236. Hepatitis Complicated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children / S. M. Lee, S. Mon Lee, H. Tchah [et al.] // *Korean J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 48, Iss. 8. — P. 832-838.
237. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention / E. Anzivino, D. Fioriti, M. Mischitelli [et al.] // *Virol. J.* — 2009. — Iss. 6. — P. 40.
238. Herpes Simplex Virus Infection in Young Infants During 2 Decades of Empiric Acyclovir Therapy / S. S. Long, T. E. Pool, J. Vodzak [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal.* — 2011. — Vol. 30, Iss. 7. — P. 556-561.
239. Herrington, C. S. Viruses and disease: emerging concepts for prevention, diagnosis and treatment / C. S. Herrington, P. J. Coates, W. P. Duprex // *J. Pathol.* — 2015. — Vol. 235, Iss. 2. — P. 149-152.
240. High levels of serum basic fibroblast growth factor in children with biliary atresia / S. Honsawek, V. Chongsrisawat, P. I. Vejchapipat [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55, Iss. 85. — P. 1184-1188.
241. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries / A. Rastogi, N. Krishnani, S. K. Yachha [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24, Iss. 1. — P. 97-102.
242. Huang, L. Abnormal activation of OPN inflammation pathway in livers of children with biliary atresia and relationship to hepatic fibrosis / L. Huang, M.

- F. Wei, J. X. Feng // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2008. — Vol. 18, Iss. 4. — P. 224-229.
243. Huang, L. NF-kappaB related abnormal hyper-expression of iNOS and NO correlates with the inflammation procedure in biliary atresia livers / L. Huang, X. M. Si, J. X. Feng // *Pediatr. Surg. Int.* — 2010. — Vol. 26, Iss. 9. — P. 899-905.
244. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice / D. Goedhals, J. Kriel, M. L. Hertzog [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 43, Iss. 2. — P. 216-218.
245. Humphrey, T. M. Biliary atresia : US diagnosis / T. M. Humphrey, M. D. Stringer // *Radiology.* — 2007. — Vol. 244, Iss. 3. — P. 845-851.
246. Hyde, T. B. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV / T. B. Hyde, D. S. Schmid, M. J. Cannon // *Rev. Med. Virol.* — 2010. — Vol. 20, Iss. 5. — P. 311-326.
247. IFN-alpha regulates TLR-dependent gene expression of IFN-alpha, IFN-beta, IL-28, and IL-29 / J. Siren, J. Pirhonen, I. Julkunen, S. Matikainen // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174, Iss. 4. — P. 1932-1937.
248. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia / S. Rauschenfels, M. Krassmann, A. N. Al-Masri [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 168, Iss. 4. — P. 469-476.
249. Increased expression of Toll-like receptor 3 in intrahepatic biliary epithelial cells at sites of ductular reaction in diseased livers / M. Nakamura, K. Funami, A. Komori [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 222-230.
250. Induction of tropomyosin during hepatic stellate cell activation and the progression of liver fibrosis / K. Otogawa, T. Ogawa, R. Shiga [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2009. — Iss. 3. — P. 378-383.
251. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis / N. L. Oliveira, F. R. Kanawaty, S. C. Costa, G. Hessel // *Arq. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 39, Iss. 2. — P. 132-136.
252. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) / A. Gattoni, A. Parlato, B. Vangieri [et al.] // *Clin. Ter.* — 2006. — Vol. 157, Iss. 4. — P. 377-386.
253. Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? / G. B. Soomro, Z. Abbas, M. Hassan [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2011. — Vol. 61, Iss. 3. — P. 281-283.
254. Javelaud, D. Transforming growth factor-beta: smad signaling and roles in physiopathology / D. Javelaud, A. Mauviel // *J. Pathol. Biol. (Paris).* — 2004. — Vol. 52, Iss. 1. — P. 50-54.
255. Kahn, E. Biliary atresia revisited / E. Kahn // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2004. — Vol. 7, Iss. 2. — P. 109-124.
256. Kao, J.-H. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B / J.-H. Kao // *Hepatol. Int.* — 2007. — Iss. 1. — P. 415-430.
257. Karim, B. Cholestatic jaundice during infancy: experience at a tertiary-care center in Bangladesh / B. Karim, M. Kamal // *Indian J. of Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 24. — P. 52-54.
258. Kawai, T. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling / T. Kawai, S. Akira // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008, Iss. 1143. — P. 1-20.
259. Kim, T.-D. Post-transcriptional Regulation of NK Cell Activation / T.-D. Kim, Ju Y. Park, I. Choi // *Immune Netw.* — 2009. — Vol. 9, Iss. 4. — P. 115-121.

-
260. Knockout of secretin receptor reduces large cholangiocyte hyperplasia in mice with extrahepatic cholestasis induced by bile duct ligation / S. Glaser, I. P. Lam, A. Franchitto [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52, Iss. 1. — P. 204-214.
261. Kotb, M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic Acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic Acid freezes regeneration & induces hibernation mode / M. A. Kotb // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13, Iss. 7. — P. 8882-8914.
262. Kotb, M. A. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: review of a historical cohort / M. A. Kotb // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 54, Iss. 10. — P. 2231-2241.
263. Lau, G. K. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research / G. K. Lau // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 152-162.
264. Lee, S.-M. Expression and Function of TLR2 on CD4 Versus CD8 T Cells / S.-M. Lee, Y.-D. Joo, S.-K. Seo // *Immune Netw.* — 2009. — Vol. 9, Iss. 4. — P. 127-132.
265. Lee, S. O. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation / S. O. Lee, R. R. Razonable // *World J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 2, Iss. 9. — P. 325-336.
266. Li, M. O. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10 / M. O. Li, R. A. Flavell // *Immunity*. — 2008. — Vol. 28, Iss. 4. — P. 468-476.
267. Li, Z. Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z. Y. Li, J. G. Lou, J. Chen // *Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi.* — 2004. — Vol. 42, Iss. 1. — P. 20-22.
268. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia / S. Sharma, P. Das, S. Dattagupta [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* — 2011. — Vol. 27, Iss. 5. — P. 451-461.
269. Long-term results of oral valganciclovir for treatment of anterior segment inflammation secondary to cytomegalovirus infection / V. W. Wong, C. K. Chan, D. Y. Leung, T. Y. Lai // *Clin. Ophthalmol.* — 2012. — Iss. 6. — P. 595-600.
270. Malmgaard, L. Induction and regulation of IFNs during viral infections / L. Malmgaard // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2004. — Vol. 24, Iss. 8. — P. 439-454.
271. Marschall, M. Regulatory roles of protein kinases in cytomegalovirus replication / M. Marschall, S. Feichtinger, J. Milbradt // *Adv. Virus. Res.* — 2011. — Iss. 80. — P. 69-101.
272. Masli, Sh. Anti-inflammatory effects of tumour necrosis factor (TNF)-a are mediated via TNF-R2 (p75) in tolerogenic transforming growth factor-b-treated antigen-presenting cells / Sh. Masli, B. Turpie // *Immunology*. — 2008. — Iss. 127. — P. 62-72.
273. Murray, K. F. Neonatal Hemochromatosis / K. F. Murray, K. V. Kowdley // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108, Iss. 4. — P. 960-964.
274. Nassetta, L. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies / L. Nassetta, D. Kimberlin, R. Whitley // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 63, Iss. 5. — P. 862-867.
275. Natural and induced CD4+CD25+ cells educate CD4+CD25- cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta and IL-10 / S. G.
-

- Zheng, J. H. Wang, J. D. Gray [et al.] // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172, Iss. 9. — P. 5213-5221.
276. Nelson, N. P. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission / N. P. Nelson, D. J. Jamieson, T. V. Murphy // J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. — 2014. — Vol. 3, Iss. 1. — P. 7-12.
277. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country / U. Poddar, B. R. Thapa, A. Das A [et al.] // Acta. Paediatr. — 2009. — Vol. 98, Iss. 8. — P. 1260-1264.
278. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns / M. Lanari, T. Lazzarotto, V. Venturi [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117, Iss. 1. — P. 76-83.
279. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings / M. Torbenson, J. Hart, M. Westerhoff [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, Iss. 10. — P. 1498-1503.
280. 99mTc sestamibi imaging — can it be a useful substitute for hepatobiliary scintigraphy in infantile jaundice? / R. Sadeghi, H. R. Kianifar, V. R. Kakhki [et al.] // Nuklearmedizin. — 2009. — Vol. 48, Iss. 3. — P. 100-103.
281. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z.-X. Li, Y. He, J. Wu [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, Iss. 44. — P. 7155-7160.
282. Optimal linear combination of ARFI, transient elastography and APRI for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis B / Y. Liu, C. F. Dong, G. Yang [et al.] // Liver Int. — 2015. — Vol. 35, Iss. 3. — P. 816-825.
283. Ornoy, A. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy / A. Ornoy, O. Diav-Citrin // Reprod. Toxicol. — 2006. — Vol. 21, Iss. 4. — P. 399-409.
284. Park, H.-Y. Regulation of Tumor Immune Surveillance and Tumor Immune Subversion by TGF- β / H.-Y. Park, L. M. Wakefield, M. Mamura // Immune Netw. — 2009. — Vol. 9, Iss. 4. — P. 122-126.
285. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease / H. Yang, R. J. Porte, H. J. Verkade [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — Vol. 49, Iss. 2. — P. 216-221.
286. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir / Z. Vancikova, T. Kucerova, L. Pelikan [et al.] // J. Pediatr. Child. Health. — 2004. — Vol. 40, Iss. 8. — P. 444-448.
287. Piret, J. Resistance of Herpes Simplex Viruses to Nucleoside Analogues: Mechanisms, Prevalence and Management / J. Piret, G. Boivin // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2011. — Vol. 55, Iss. 2. — P. 459-472.
288. Post-natal paucity of regulatory T cells and control of NK cell activation in experimental biliary atresia / A. G. Miethke, V. Saxena, P. Shivakumar [et al.] // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 52, Iss. 5. — P. 718-726.
289. Predictive parameters in children with biliary atresia / J. Leonhardt, J. F. Kuebler, C. Turowski [et al.] // Chirurg. — 2009. — Vol. 80, Iss. 7. — P. 628-633.
290. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome / G. Enders, U. Bäder, L. Lindemann [et al.] // Prenat. Diagn. — 2001. — Vol. 21, Iss. 5. — P. 362-377.

291. Pretreatment and on-treatment predictors of viral breakthrough in lamivudine therapy for chronic hepatitis B / Sh. Alam, G. Azam, G. Mustafa [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 494-497.
292. Production of TGF- β 1 as a Mechanism for Defective Antigen-presenting Cell Function of Macrophages Generated in vitro with M-CSF / J. K. Lee, Y.-R. Lee, Y.-H. Lee [et al.] // *Immune Netw.* — 2009. — Vol. 9, Iss. 1. — P. 27-33.
293. Regulation of biliary proliferation by neuroendocrine factors: implications for the pathogenesis of cholestatic liver diseases / M. K. Munshi, S. Priester, E. Gaudio [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178, Iss. 2. — P. 472-484.
294. Revello, M. G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications / M. G. Revello, G. Gerna // *Rev. Med. Virol.* — 2010. — Vol. 20, Iss. 3. — P. 136-155.
295. Robinson, D. T. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants / D. T. Robinson, R. A. Ehrenkranz // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152, Iss. 1. — P. 59-62.
296. Role of some viral infections in neonatal cholestasis / O. T. Amer, H. A. Abd El-Rahma, L. M. Sherief [et al.] // *Egypt. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 11, Iss. 2. — P. 149-155.
297. Saheki, T. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type 2 citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD) / T. Saheki, K. Kobayashi // *J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 47, Iss. 7. — P. 333-341.
298. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns / S. B. Boppana, S. A. Ross, M. Shimamura [et al.] // *J. Med.* — 2011. — Vol. 364, Iss. 22. — P. 2111-2118.
299. Samuel, C. E. Antiviral actions of interferons / C. E. Samuel // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2001. — Vol. 14, Iss. 4. — P. 778-809.
300. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity / Y. Zalel, Y. Gilboa, M. Berkenshtat [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 31, Iss. 4. — P. 417-420.
301. Serafinska, S. Expression of apoptotic proteins FasL, CPP-3, p53, and bcl-2 and their possible correlation with the progress of liver damage and biochemical disease activity in the course of chronic hepatitis type B / S. Serafinska, K. Simon, A. Halon // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 16, Iss. 4. — P. 271.
302. Serum Hyaluronic Acid and Laminin as Biomarkers in Liver Fibrosis / H. Parsian, A. Rahimipour, M. Nouri [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 19, Iss. 2. — P. 169-174.
303. Severe Morbidity and Mortality With Breast Milk Associated Cytomegalovirus Infection / M. Hamele, R. Flanagan, C. A. Loomis [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal.* — 2010. — Vol. 29, Iss. 1. — P. 84-86.
304. Shen, H. Effect of transforming growth factor beta and bonemorphogenetic proteins on rat hepatic stellate cell proliferation and transdifferentiation / H. Shen, G.-J. Huang, Y.-W. Gong // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9, Iss. 4. — P. 784-787.
305. Single-Dose Pharmacokinetics of Famciclovir in Infants and Population Pharmacokinetic Analysis in Infants and Children / J. Blumer, A. Rodriguez, P. J. Sanchez [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2010. — Vol. 54, Iss. 5. — P. 2032-2041.

306. Sinzger, C. Cytomegalovirus cell tropism / C. Sinzger, M. Digel, G. Jahn // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2008. — Iss. 325. — P. 63-83.
307. Soares, S. F. Serological markers of viral, syphilitic and toxoplasmic infection in children and teenagers with nephrotic syndrome: case series from Mato Grosso State, Brazil / S. F. Soares, T. L. Donatti, F. J. Souto // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* — 2014. — Vol. 56, Iss. 6. — P. 499-504.
308. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children / P. Govender, M. M. Jonas, A. I. Alomari [et al.] // *A. J. R. Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 201, Iss. 3. — P. 645-650.
309. Stone, J. D. T-cell receptor binding affinities and kinetics: impact on T-cell activity and specificity / J. D. Stone, A. S. Chervin, D. M. Kranz // *Immunology.* — 2009. — Iss. 126. — P. 165-176.
310. Strasfeld, L. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications / L. Strasfeld, S. Chou // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 24, Iss. 3. — P. 809-833.
311. Szenborn, L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with *Toxoplasma gondii* (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvovirus B19 (PVB19) / L. Szenborn // *Przegl. Lek.* — 2010. — Vol. 67, Iss. 1. — P. 54-57.
312. Tan, H.-H. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy / H.-H. Tan, H.-F. Lui, W.-Ch. Chow // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 370-375.
313. Targeting liver myofibroblasts: a novel approach in anti-fibrogenetic therapy / A. Douglass, K. Wallace, M. Koruth [et al.] // *Hepatol. Int.* — 2008. — Iss. 2. — P. 405-415.
314. Taylor, A. W. Review of the activation of TGF- β in immunity / A. W. Taylor // *J. of Leukocyte Biology.* — 2009. — Vol. 85, Iss. 1. — P. 29-33.
315. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice / H. Zhang, C. Q. Pan, Q. Pang [et al.] // *Hepatology.* — 2014. — Vol. 60, Iss. 2. — P. 468-476.
316. Thapa, B. R. Liver Function Tests and their Interpretatin / B. R. Thapa, A. Walia // *Indian. J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 74, Iss. 7. — P. 663-671.
317. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies / S. W. Tsao, C. M. Tsang, K. F. To, K. W. Lo // *J. Pathol.* — 2015. — Vol. 235, Iss. 2. — P. 323-333.
318. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells / M. K. Levings, R. Bacchetta, U. Schulz [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 129, Iss. 4. — P. 263-276.
319. T-helper 1 and T-helper 2 adjuvants induce distinct differences in the magnitude, quality and kinetics of the early inflammatory response at the site of injection / K. S. Korsholm, R. V. Petersen, E. M. Agger [et al.] // *Immunology.* — 2009. — Iss. 129. — P. 75-86.
320. Tiul1 and TGIF are Involved in Downregulation of TGF β 1-induced IgA Isotype Expression / K.-H. Park, E.-H. Nam, G.-Y. Seo [et al.] // *Immune Netw.* — 2009. — Vol. 9, Iss. 6. — P. 248-254.
321. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review / S. Kurath, G. Halwachs-Baumann, W. Müller [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2010. — Vol. 16, Iss. 8. — P. 1172-1178.

-
322. Vaudry, W. Congenital cytomegalovirus infection in Canada: Active surveillance for cases diagnosed by paediatricians / W. Vaudry, B. E. Lee, R. J. Rosychuk // *Paediatr. Child. Health.* — 2014. — Vol. 19, Iss. 1. — P. 1-5.
323. Venigalla, Sr. Neonatal Cholestasis / Sr. Venigalla, G. R. Gourley // *J. Arab Neonatal Forum.* — 2005. — Iss. 2. — P. 27-34.
324. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers / G. Tosone, A. E. Maraolo, S. Mascolo [et al.] // *World. J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 6, Iss. 8. — P. 538-548.
325. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis / L. Benova, Y. A. Mohamoud, C. Calvert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 59, Iss. 6. — P. 765-773.
326. Walker, L. Regulatory T cells overturned: the effectors fight back / L. Walker // *Immunology.* — 2009. — Iss. 126. — P. 466-474.
327. Williams, Ch. A. Apoptotic cells induce dendritic cell-mediated suppression via interferon- γ -induced IDO / Ch. A. Williams, R. A. Harry, J. D. McLeod // *Immunology.* — 2007. — Iss. 124. — P. 89-101.
328. Xiao, S.-Y. Fibrosing Cholestatic Hepatitis: Clinicopathologic Spectrum, Diagnosis and Pathogenesis / S.-Y. Xiao, L. Lu, H. L. Wang // *J. Clin. Exp. Pathol.* — 2008. — Vol. 1, Iss. 5. — P. 396-402.
329. Xu, J. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition / J. Xu, S. Lamoille, R. Derynck // *Cell. Res.* — 2009. — Vol. 19, Iss. 2. — P. 156-172.
330. Yang, S. L. Clinical characteristics of primary Epstein Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase in children / S. I. Yang, J. H. Geong, J. Y. Kim // *Yonsei. Med. J.* — 2014. — Vol. 55, Iss. 1. — P. 107-112.
331. Yinon, Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M. H. Yudin // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010. — Vol. 65, Iss. 11. — P. 736-743.
332. Zhang, A. Human cytomegalovirus inhibits apoptosis by proteasome-mediated degradation of Bax at endoplasmic reticulum-mitochondrion contacts / A. Zhang, R. L. Hildreth, A. M. Colberg-Poley // *J. Virol.* — 2013. — Vol. 87, Iss. 10. — P. 5657-5668.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	Антибактериальная терапия
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	Аспартатаминотрансфераза
БА	Билиарная атрезия
ВГ	Вирусные гепатиты
ВГВ	Врождённый гепатит В
ВГС	Врождённый гепатит С
ВПГИ	Вируса простого герпеса инфекция
ВПС	Врождённый порок сердца
ГБС	Гепатобилиарная система
ГГ	Герпесвирусные гепатиты
ГГС	Гипертензионно-гидроцефальный синдром
ГГТП	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГИС	Гистологический индекс склероза (фиброза)
ДИ	Доверительный интервал
ДХЛЖ	Дополнительная хорда левого желудочка
ДЦП	Детский церебральный паралич
ЗППП	Заболевания передаваемые половым путём
ЗПРР	Задержка психо-речевого развития
ИГА	Индекс гистологической активности
ИДС	Иммунодефицитное состояние
ИМВП	Инфекция мочевыводящих путей
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ	Криптогенный гепатит
КК	Клетки Купфера
КЛР	Клинико-лабораторная ремиссия
КФК	Креатининфосфокиназа
ЛД	Левая доля (печени)
МКИ	Межквартильный интервал
МНС	Главный комплекс гистосовместимости (HLA)
МФН	Морфофункциональная незрелость (плода)
НСГ	Нейросонография
ОАА	Отягощённый акушерский анамнез
ОБ	Общий билирубин
ОПН	Острая печёночная недостаточность
ОРЗ	Острое респираторное заболевание
Отр.	Отрицательный
ПБ	Прямой билирубин
ПВТ	Противовирусная терапия
ПД	Правая доля (печени)
ПК	Перинатальный контакт

Поз.	Позитивный
ПП ЦНС	Перинатальное поражение ЦНС
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
СВВД	Синдром вегето-висцеральных дисфункций
СДН	Синдром двигательных нарушений
СЗВУР	Синдром задержки внутриутробного развития (плода)
СОПАБ	Свердловское областное патолого-анатомическое бюро
ТТГ	Тиреотропный гормон
УДХК	Урсоде(з)оксихолевая кислота
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФОО	Функционирующее овальное окно
ФПН	Фетоплацентарная недостаточность
ХГВ	Хронический гепатит В
ХГС	Хронический гепатит С
ХДЗП	Хронические диффузные заболевания печени
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВИ	Цитомегаловирусная инфекция
ЦП	Цирроз печени
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭБВИ	Эпштейн-Барр вирусная инфекция
α-FP	Альфа-фетопроtein
c/ml	копий/мл
CMV	Цитомегаловирус
DNA HBV	ДНК вируса гепатита В
EBV	Эпштейн-Барр вирус
F	Фиброз печени (ФП)
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
HSV	Вирус простого герпеса
Ig A, M, G	Иммуноглобулины А, М, G
IL	Интерлейкины
IN	Идентификационный номер
IFN-α, γ	Интерфероны α , γ
Me	Медиана
MYCO	Микоплазма
RNA HCV	РНК вируса гепатита С
TCR	T-клеточный рецептор
TGF-β_1	Трансформирующий фактор роста (ТФР- β_1)
TLR	Toll-подобный рецептор
TNF-α	Фактор некроза опухоли (ФНО α)
TOXO	Токсоплазма
UREA	Уреаплазма
VI	Вирусная нагрузка

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Всем руководителям и коллегам мы приносим благодарность и выражаем признательность за добрый труд, бескорыстие и веру, что все получится.

Когортные клинические проспективно-ретроспективные исследования проводили с «01» января 2005 г. по «31» декабря 2014 г. в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор Кутепов С.М.).

Программа клинических исследований осуществлялась при наличии информированного согласия родителей и была одобрена Локальным этическим комитетом. Осмотр, мониторинг клинико-лабораторных показателей и протоколов лечения, наблюдение в катамнезе проводили у детей в возрасте от одного до 36 месяцев жизни на базе МАУ «Детская городская клиническая больница №9» г. Екатеринбурга, главный врач, к.м.н. Карлов А.А.

Работа выполнена на клинических и исследовательских базах г. Екатеринбурга:

1. ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» — главный врач, к.м.н. Боярский С.Н.
2. ГБУЗ СО «СОПАБ» — зав. Игумнова Ю.Э.
3. Лаборатория гистологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ — зав., к.м.н., доцент Валамина И.Е.
4. Лаборатория морфологии «Института иммунологии и физиологии» Уро РАН — с.н.с., к.м.н. Блинкова Н.Б.
5. МАУ «Клинико-диагностический центр» — главный врач, д.м.н., профессор Бейкин Я.Б.
6. ГБУЗ СО Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» — главный врач Николаева Е.Б.
7. Клиника «Уральская» — главный врач, д.м.н., профессор Соколова Л.А.
8. Клинико-диагностическая лаборатория «Ситилаб-Урал» — главный врач Лебедева О.П.

Научное издание

Рима Асхатовна Ушакова
Ольга Петровна Ковтун
Яков Борисович Бейкин

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТОВ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Монография

ISBN 978-5-89895-876-3

*Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Моисеева
Дизайн, верстка И. Дзигунова*

Оригинал-макет подготовлен:
Издательство УГМУ
г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310
Тел.: (343) 214-85-65
E-mail: pressa@usma.ru

Подписано в печать 18.12.2018. Формат 60×84/16
Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. л. 12,7
Тираж 100 экз. Заказ № 190

Отпечатано в типографии «Юника»
620014, г. Екатеринбург, ул. Московская, 29
Тел.: +7 (343) 371-16-12